

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

¹²³I-MIBG SPECT/CT und Radionuklidventrikulographie
bei Patienten mit ARVC/D – Weiterführende Evaluation der Methodik unter
besonderer Berücksichtigung der Risikostratifizierung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Corona Metz
aus Bad Kissingen
Jahr 2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Lehner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Heidi Estner
Priv.-Doz. Dr. Florian Schwarz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Andrei Todica

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVC/D).....	4
1.1.1	Genetik	4
1.1.2	Pathogenese	6
1.1.3	Klinik	7
1.1.4	Diagnostik.....	8
1.1.5	Therapie	13
1.2	Idiopathisches Kammerflimmern (IvF)	14
1.3	Nuklearmedizinische technische Grundlagen	15
1.3.1	Gammakamera.....	15
1.3.2	Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)	16
1.3.3	Computertomographie (CT)	17
1.3.4	SPECT/CT und Schwächungskorrektur	18
1.4	Nuklearmedizinische kardiale Diagnostik	20
1.4.1	Innervationsdiagnostik mittels ^{123}I -Metaiodobenzylguanidin (^{123}I -MIBG)	21
1.4.2	Funktionsdiagnostik mittels Multiple Gated Equilibrium Blood Pool Imaging (MUGA).....	25
2	Zielsetzung.....	27
3	Methodik.....	28
3.1	Studienprotokoll.....	28
3.2	^{123}I -MIBG Szintigraphie.....	28
3.2.1	Geräte und verwendete Materialien	28
3.2.2	Durchführung	29
3.2.3	Auswertung planar	29
3.2.4	Auswertung SPECT	30
3.2.5	Interobservervariabilität	31
3.3	MUGA	32
3.3.1	Geräte und verwendete Materialien	32
3.3.2	Durchführung	32
3.3.3	Auswertung	33
3.4	Kardiologische Untersuchungen	34
3.4.1	Genetische Untersuchung.....	34
3.4.2	Blutentnahme.....	34
3.4.3	EKG	35
3.4.4	Transthorakale Echokardiographie	35
3.4.5	ICD-Kontrolle	35

3.5	Statistische Analyse.....	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Patienten- und Kollektivcharakteristika	37
4.2	Reliabilität der Ergebnisse	39
4.2.1	Intraobservervariabilität	39
4.2.2	Interobservervariabilität	40
4.3	Homogenität der SPECT-Daten	41
4.3.1	ARVC/D - Kontrollkollektiv	41
4.3.2	IvF - Kontrollkollektiv.....	42
4.3.3	ARVC/D - IvF	43
4.4	Ergebnisse der ¹²³ I-MIBG Szintigraphie	43
4.4.1	Planare Aufnahmen.....	43
4.4.2	Schwächungskorrigierte SPECT/CT-Daten.....	45
4.5	Notwendigkeit der Schwächungskorrektur.....	47
4.5.1	Korrelation von AC mit NAC	47
4.5.2	Nicht-schwächungskorrigierte SPECT-Daten.....	48
4.6	Ergebnisse der Muga.....	50
4.6.1	ARVC/D – Kontrollkollektiv.....	50
4.6.2	IvF - Kontrollkollektiv.....	51
4.6.3	ARVC/D – IvF.....	52
4.7	Klinische Parameter	53
4.8	Kaplan-Meier Kurven.....	55
5	Diskussion.....	57
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	57
5.2	Patientenkollektiv	57
5.3	Ergebnisse	59
5.3.1	Reliabilität	59
5.3.2	Homogenität	59
5.3.3	Planare ¹²³ I-MIBG Szintigraphie	60
5.3.4	SPECT/CT	62
5.3.5	Schwächungskorrektur.....	65
5.3.6	Muga	65
5.3.7	Klinische Parameter.....	67
5.3.8	Ereignisanalysen.....	68
5.4	Limitationen	70
5.5	Zusammenfassung.....	71
6	Abkürzungsverzeichnis.....	73

7	Abbildungsverzeichnis.....	77
8	Tabellenverzeichnis.....	79
9	Literaturverzeichnis.....	80
10	Danksagung	88

1 Einleitung

1.1 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVC/D)

Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVC/D), die erstmals 1736 durch den Leibarzt des Papstes Giovanni Maria Lancisi beschrieben wurde[3], handelt es sich um eine genetisch determinierte Erkrankung des Myokards. Hierbei kommt es zu einem progressiven fibrolipomatösen Ersatz der Kardiomyozyten, von dem in erster Linie der rechte Ventrikel betroffen ist. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann jedoch auch der Linke Ventrikel mitbetroffen sein[4, 5]. Der ursprüngliche Begriff der Dysplasie beruht auf dem anfangs vorherrschenden Gedanken einer die Krankheit verursachenden Fehlbildung des rechten Herzens[6, 7]. 1978 reformierte eine Arbeitsgruppe um Fontaine[8] durch die erste umfassende Beschreibung das Krankheitsbild der ARVC/D und 1995 wurde sie schließlich den primären Kardiomyopathien zugeordnet[9].

Die Prävalenz der Erkrankung liegt in der Allgemeinbevölkerung bei ca. 1:5000[10], wobei diese starken regionalen Unterschieden unterliegt. So wird sie in der italienischen Region Venetien bspw. auf bis zu 1:2000 geschätzt[11]. Dabei muss erwähnt werden, dass eine hohe Dunkelziffer aufgrund des variablen Erscheinungsbildes, der subklinischen Frühformen und der schwer abgrenzbaren Differentialdiagnosen die exakte Bestimmung der Prävalenz erschwert[12]. Zu den relevanten Differenzialdiagnosen zählen u.a. die rechtsventrikuläre Myokarditis, die rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Tachykardie (RVOT-Tachykardie), die Sarkoidose und der Morbus Uhl[13, 14]. Männer sind im Verhältnis in etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen[5].

Die ARVC/D tritt besonders häufig zwischen der 2. und 4. Lebensdekade auf und manifestiert sich selten im Kindesalter oder nach dem 60. Lebensjahr[10, 15]. Gerade bei jungen asymptomatischen Patienten kann diese Erkrankung insbesondere während körperlicher Belastung zu einem plötzlichen Herztod (SCD) führen[16]. So ist die ARVC/D eine wichtige Differenzialdiagnose bei plötzlichem Herztod junger Sportler und scheint in Venetien sogar für die Mehrheit dieser Fälle verantwortlich zu sein[17, 18].

1.1.1 Genetik

Die ARVC/D folgt überwiegend einem autosomal dominanten Erbgang und manifestiert sich mit variabler Expressivität und Penetranz. Das bedeutet, dass Kinder eines betroffenen Elternteils ein 50%iges Erbrisiko haben, wobei sich bei Vorliegen einer Genmutation nicht zwangsläufig ein Phänotyp manifestieren muss. Des Weiteren ist bei identischem Genotyp eine individuell unterschiedlich starke Ausprägung der phänotypischen Merkmale möglich[19].

Bei etwa 40-50% der Patienten können Genmutationen nachgewiesen werden, die desmosomale Proteine betreffen[20, 21]. Dabei handelt es sich um Adhäsionskomplexe, die Zell-Zell-Kontakte darstellen und somit die mechanische Verbindung zwischen Herzmuskelzellen bilden[5]. Zu den drei desmosomalen Proteinhauptgruppen zählen zum einen die Cadherine Desmoglein und Desmocollin, welche den Transmembranproteinen zugeordnet werden. Zum Zweiten Desmoplakin zur Verankerung desmosomaler Strukturen an den Intermediärfilamenten der Zelle und zum Dritten Armadillo Proteine (Plakoglobin und Plakophilin), die zur Verknüpfung von Desmoplakin und den Cadherinen dienen[10].

Bereits identifizierte desmosomale Genmutationen umfassen: Plakoglobin (JUP)[22], Desmoplakin (DSP)[23], Plakophilin-2 (PKP2)[24], Desmoglein-2 (DSG2)[25], Desmocollin-2 (DSC2)[26]. Dabei treten die PKP2, DSP und DSG2 Mutation in abnehmender Reihenfolge am häufigsten auf[5]. Weniger häufig dahingegen sind zwei genomische Loci mit autosomal rezessivem Erbgang betroffen. Eine derartige Mutation des JUP führt zur Naxos-Erkrankung[22] und des DSP zum Carvajal-Syndrom[27]. Beide dieser homozygoten Krankheiten verursachen bei Betroffenen neben der typischen ARVC/D-Symptomatik palmoplantare Hyperkeratosen sowie krauses Haar, da hier zusätzlich epidermale Desmosomen mitbetroffen sind[11, 20, 28].

Neben den desmosomalen Krankheitsgenen wurden auch nicht-desmosomale Krankheitsgene identifiziert: Transforming growth factor beta-3 (TGFB3)[29], kardialer Ryanodin-Rezeptor (RYR2)[30] und TMEM43 Gen[31]. So waren ursprünglich zwölf verschiedene genetische Ursachen für die ARVC/D analysiert worden.

In den letzten Jahren jedoch wurden folgende weitere Mutationen, in zum Teil nicht-desmosomalen Genen, mit der ARVC/D in Zusammenhang gebracht: Phospholamban (PLN)[32], Desmin (DES)[33], Titin (TTN)[34], Lamin A/C (LMNA)[35] und Catenin Alpha 3 (CTNNA3)[36].

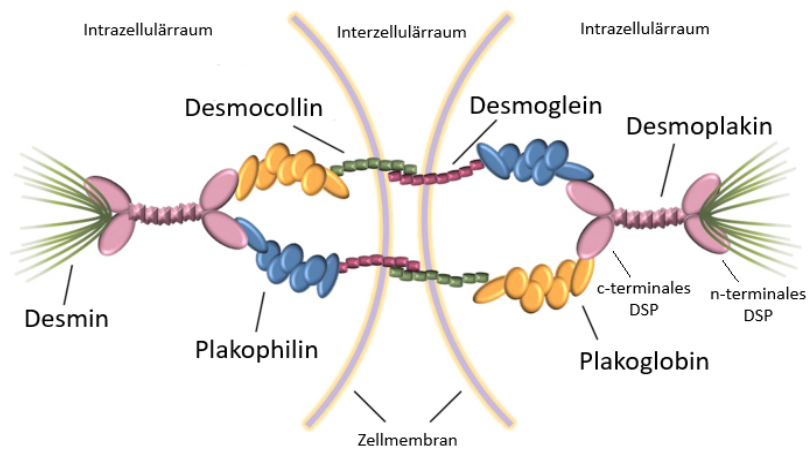
Subtypen	Genlocus	Gen	Protein
Autosomal dominant			
ARVC/D 1	14q23-q24	TGF β -3	Transforming growth factor-3
ARVC/D 2	1q42-q43	RYR2	Rynodin-Rezeptor
ARVC/D 3	14q12-q22	Unbekannt	
ARVC/D 4	2q32.1-q32.3	TTN	Titin
ARVC/D 5	3p23	TMEM43	Transmembrane Protein 43
ARVC/D 6	10p14-p12	Unbekannt	
ARVC/D 7	10q22	Unbekannt	
ARVC/D 8	6p24	DSP	Desmoplakin
ARVC/D 9	12p11	PKP2	Plakophilin-2
ARVC/D 10	18q12	DSG2	Desmoglein-2
ARVC/D 11	18q12.1	DSC2	Desmocollin-2
ARVC/D 12	17q21	JUP	Plakoglobin
Autosomal rezessiv			
Naxos	17q21	JUP	(Junction-) Plakoglobin
Carvajal	6p23-24	DSP	Desmoplakin
Andere			
	6q22.1	PLN	Phospholamban
	1q22	LMNA	Lamin A/C
	2q35	DES	Desmin
	10q 22.2	CTNNA3	Catenin Alpha 3

Tabelle 1 Überblick über genetische Ursachen der ARVC/D[13, 27, 37, 38]

Des Weiteren beschrieb Mayosi et al. in einer Studie aus dem Jahr 2017 eine Mutation des Cadherin 2-Gens (CDH2) als weitere mögliche Ursache einer ARVC/D[39]. Etwa zeitgleich zeigten auch die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Turkowski, dass eine genetische Mutation des CDH2 eine neue, autosomal dominante, pathogenetische Grundlage der ARVC/D repräsentieren könnte[40].

1.1.2 Pathogenese

Durch desmosomale Genmutationen, die die Verbindungen zwischen den einzelnen Myozyten schädigen und somit die Integrität des Zellverbandes stören, wird das myokardiale Gefüge destabilisiert. Besonders bei vermehrtem mechanischem Stress kommt es dadurch zur Ablösung der Kardiomyozyten, was zu einem beschleunigten myozytären Zelltod führt. Das atrophe Herzgewebe wird anschließend fibrolipomatös ersetzt. Dieser Prozess beginnt typischerweise subepikardial und setzt sich nach endokardial fort. Dabei kann es gerade an den Prädispositionsstellen der ARVC/D, dem sogenannten Dysplasiedreieck (subtriskupidal, apikal, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt) zur Ausdünnung der Myokardwand kommen und im weiteren Verlauf zu aneurysmatischen Ausweitungen führen[3, 5, 7]. Häufig kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Ausbreitung des vorher beschriebenen Prozesses auf den linken Ventrikel, wobei vor allem die posterolateralen sowie die posteroseptalen Anteile betroffen sind[41, 42].



Die desmosomalen Cadherine (Desmoglein und Desmocollin) umschließen die transmembranösen Komponenten des desmosomalen Komplexes. Die extrazellulären Domänen verknüpfen sich mit den Gegenstücken der benachbarten Zellen. Die intrazellulären Anteile der Cadherine interagieren mit den Proteinen Plakoglobin und Plakophilin, die wiederum N-Terminal an Desmoplakin (DSP) binden. C-Terminal ist DSP mit Desminfilamenten zur Zelloberfläche verankert[2].

Abbildung 1 Schema der desmosomalen Strukturen, modifiziert nach Ohno[43]

1.1.3 Klinik

Die Ausprägung der Erkrankung ist sehr variabel und vom Alter der Betroffenen sowie vom Stadium der Erkrankung abhängig[44]. Dennoch kann man den groben Verlauf der Erkrankung in vier Phasen untergliedern. Im Anfangsstadium erscheinen die Patienten häufig asymptomatisch. Nichtsdestotrotz haben diese Patienten das Risiko als Erstmanifestation einen plötzlichen Herztod zu erleiden, besonders bei extremer körperlicher Anstrengung. Im weiteren Verlauf manifestiert sich die Krankheit vorwiegend im rechten Ventrikel und führt über symptomatische Arrhythmien zur isolierten Rechtsherzinsuffizienz. Schließlich ähnelt die maximale Ausprägung mit einer beidseitigen Herzinsuffizienz einer dilatativen Kardiomyopathie[14].

Stadium	Phase	Charakteristika
1	„Concealed Phase“ (subklinische Phase)	Asymptomatisch Risiko für plötzlichen Herztod Geringe, lokalisierte oder fehlende Strukturveränderungen
2	„Hot Phase“	Symptomatische rechtsventrikuläre Arrhythmien
3	Diffuse RV-Erkrankung	Rechtsherzinsuffizienz Erhaltene Linksherzfunktion
4	Endstadium	Biventrikuläre Kardiomyopathie

Tabelle 2 Klinische Stadien der ARVC/D[3, 13]

Darüber hinaus gibt es neben der eben beschriebenen klassischen Variante eine linksdominante Form, bei der überwiegend der linke Ventrikel betroffen ist[45] sowie eine biventrikuläre Variante, bei der beide Ventrikel gleichzeitig betroffen sind[46].

Zu den typischen Symptomen, unter denen ARVC/D-Patienten leiden, zählen neben den Kammertachykardien und plötzlichem Herztillstand in abnehmender Reihenfolge Palpitationen, Synkopen, atypische Brustschmerzen, Dyspnoe und Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz[47, 48]. Diese stellen somit Warnsignale dar und sollten bei ungeklärter Ursache eine ausreichende Diagnostik nach sich ziehen.

1.1.4 Diagnostik

Da es bislang aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes der Erkrankung sowie der komplexen Form und Funktion des rechten Ventrikels kein alleiniges diagnostisches Verfahren gibt, basiert die Diagnosestellung auf den modifizierten Task Force Kriterien, die im Jahre 2010 publiziert wurden. Diese beruhen auf den 1994 von einer internationalen Forschungsgruppe der European Society of Cardiology (ESC) und der International Society and Federation of Cardiology (ISFC) um McKenna etablierten ursprünglichen Task Force Kriterien[49], die v.a. aus der klinischen Erfahrung mit ARVC/D-Patienten im fortgeschrittenen Stadium entstanden sind und bis 2010 für die klinische Diagnostik verwendet wurden. Zwar zeigten diese Kriterien eine hohe Spezifität, die Sensitivität gegenüber Patienten im Frühstadium und Familienangehörigen jedoch war gering[14]. Zudem kam der Beteiligung des linken Ventrikels noch keine Aufmerksamkeit zu. Aufgrund der neuen Möglichkeiten der genetischen Mutationsanalyse sowie der bildgebenden Verfahren und einem zunehmenden Verständnis für die Pathogenese der Erkrankung kam es schließlich nach 15 Jahren zur Modifikation der bisherigen Kriterien durch Marcus et al.[14]. Sowohl die originalen als auch die erweiterten Task Force Kriterien unterscheiden sechs Kategorien, die wiederum in verschiedene Haupt- und Nebenkriterien unterteilt sind. Anhand dieser Kriterien, die in Tabelle 3 aufgelistet sind und je nach Spezifität und Sensitivität eingeteilt wurden, ist es möglich die klinische Diagnose einer ARVC/D zu stellen.

Die definitive Diagnose erfordert zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien oder vier Nebenkriterien unterschiedlicher Kategorien. Eine Borderlineform der ARVC/D liegt vor, wenn ein Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien aus unterschiedlichen Kategorien bestehen. Falls nur ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien unterschiedlicher Kategorien erfüllt sind, ist das Vorliegen einer ARVC/D möglich[14].

I. Globale oder regionale Dysfunktion sowie strukturelle Veränderungen	
Hauptkriterium	Transthorakales 2D Echo: <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV-Akinesie, -Dyskinesie oder Aneurysma • Und eines der folgenden Kriterien (enddiastolisch) <ul style="list-style-type: none"> - PLAX-RVOT $\geq 32\text{mm}$ ([PLAX/KOF] $\geq 19\text{mm/m}^2$) - PSAX-RVOT $\geq 36\text{mm}$ ([PSAX/KOF] $\geq 21\text{mm/m}^2$) - oder RV-Flächenverkürzung $\leq 33\%$ MRT <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV-Akinesie, -Dyskinesie oder dyssynchrone RV Kontraktion • Und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> - RV-EDV/KOF $\geq 110\text{ml/m}^2$ (σ) oder $\geq 100\text{ml/m}^2$ (φ) - Oder RVEF $\leq 40\%$ RV-Angiographie <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV-Akinesie, -Dyskinesie oder Aneurysma
Nebenkriterium	Transthorakales 2D Echo: <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV-Akinesie oder -Dyskinesie • Und eines der folgenden Kriterien (enddiastolisch) <ul style="list-style-type: none"> - PLAX-RVOT $\geq 29\text{-}31\text{mm}$ ([PLAX/KOF] $\geq 16\text{-}18\text{mm/m}^2$) - PSAX-RVOT $\geq 32\text{-}35\text{mm}$ ([PSAX/KOF] $\geq 18\text{-}20\text{mm/m}^2$) - Oder RV-Flächenverkürzung $>33\%$ bis $\leq 40\%$ MRT <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV-Akinese oder -Dyskinesie oder dyssynchrone RV-Kontraktion • Und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> - RV-EDV/KOF $\geq 100\text{-}109\text{ml/m}^2$ (σ) oder $\geq 90\text{-}99\text{ml/m}^2$ (φ) - Oder RVEF >40 bis $\leq 45\%$
II. Histopathologie	
Hauptkriterium	Morphometrisch $<60\%$ residuelle Myozyten (oder geschätzt $<50\%$) mit fibrösem Umbau (mit oder ohne Verfettung) der myokardialen freien Wand des RV in mindestens einer Probe
Nebenkriterium	Morphometrisch $60\text{-}70\%$ residuelle Myozyten (oder geschätzt $50\text{-}65\%$) mit fibrösem Umbau (mit oder ohne Verfettung) der myokardialen freien Wand des RV in mindestens einer Probe
III. Repolarisationsstörungen (ab 14. LJ)	
Hauptkriterium	T-Inversionen in mindestens V_1 , V_2 und V_3 ohne kompletten RSB (QRS $\geq 120\text{ms}$)
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • T-Inversionen in V_1 und V_2 ohne kompletten RSB oder in V_4, V_5 oder V_6 • T-Inversionen in V_1, V_2, V_3 und V_4 bei komplettem RSB

IV. Depolarisations- und Erregungsleitungsstörungen	
Hauptkriterium	Epsilon-Welle (reproduzierbares niedrig-amplitudiges Signal zwischen QRS-Komplex und T-Welle) in V_1 - V_3
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Signalgemitteltes EKG mit Spätpotentialen in ≥ 1 von 3 Parametern in Abwesenheit einer QRS-Dauer von ≥ 110ms im Oberflächen-EKG • Gefilterte QRS-Dauer ≥ 114ms • Dauer des terminalen QRS ≥ 38ms (bei $< 40\mu V$) • Quadratisches Mittel der Spannung der terminalen 40ms $\leq 20\mu V$ • Terminale Aktivierungszeit des QRS ≥ 55ms gemessen vom Tiefpunkt des S-Zacke bis zum Ende des QRS-Komplexes, eingeschlossen R', in V_1, V_2 oder V_3, ohne kompletten RSB)
V. Arrhythmien	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Kammertachykardien mit LSB-Morphologie und superiorer Achse
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Kammertachykardien der RV Ausflusskonfiguration mit LSB-Morphologie und inferiorer Achse • > 500 ventrikuläre Extrasystolen in 24h (Holter-EKG)
VI. Familienanamnese	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • ARVC/D bei Verwandtem 1° (nach revidierten Task-Force-Kriterien) • Pathologisch bestätigte ARVC/D bei Verwandtem 1° • Nachweis einer mit ARVC/D assoziierten Mutation beim Patienten
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • ARVC/D bei Verwandtem 1°, bei dem die Erhebung der revidierten Task Force Kriterien nicht möglich war • Plötzliche Herztod (< 35.LJ) eines Verwandten 1° mit V.a. ARVC/D • Pathologisch oder nach revidierten Task Force Kriterien bestätigte ARVC/D bei Verwandtem 2°

2D-Echo: zweidimensionale Echokardiographie; KOF: Körperoberfläche; MRT: Magnetresonanztomographie; ml: Milliliter; mm: Millimeter; m^2 : Quadratmeter; PLAX: parasternale Längsachse; PSAX: parasternale Kurzachse; RSB: Rechtsschenkelblock; LSB: Linksschenkelblock; μV : Mikrovolt; RV: rechter Ventrikel; RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 3 Revidierte Task Force Kriterien aus dem Jahr 2010 zur Diagnose der ARVC/D[14]

Daraus ergeben sich zur Abklärung eines ARVC/D-Verdachts folgende Untersuchungsmodalitäten:

1.1.4.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Wie aus den modifizierten Task Force Kriterien (s. Tabelle 3) ersichtlich ist, gehören neben einem Oberflächen-12-Kanal-EKG ein Langzeit-EKG und ein signalgemitteltes EKG zum diagnostischen Vorgehen einer ARVC/D-Abklärung. So können Arrhythmien, Depolarisations- und Erregungsleitungsstörungen, die wichtige Haupt- und Nebenkriterien der ARVC/D darstellen, detektiert werden.

Abgesehen von den für die ARVC/D charakteristischen Epsilon-Wellen, die als Spätpotenzial Ausdruck einer verzögerten Erregungsleitung sind und die nur selten und meist bei bereits deutlich fortgeschrittener rechtsventrikulärer Kontraktionsstörung nachzuweisen sind, sind die Übrigen häufiger auftretenden EKG-Veränderungen (s. Tabelle 3) krankheitsunspezifisch und lassen differenzialdiagnostisch weitere Ursachen zu[50].

Obwohl sich somit insbesondere die Früherkennung der ARVC/D mittels Elektrokardiogramm als schwierig erweist, treten elektrische Veränderungen häufig bereits vor strukturellen und funktionellen Veränderungen, die durch bildgebende Untersuchungsmodalitäten wie der Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie dargestellt werden können, auf[51].

Gallo et al. konnte eine mit der Krankheitsdauer progrediente Entwicklung der für die ARVC/D relevanten EKG-Veränderungen nachweisen[52]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bestimmte EKG-Parameter nicht nur diagnostischen, sondern auch prognostischen Wert, insbesondere für das Auftreten arrhythmischer Events, haben und somit zur Risikostratifizierung geeignet sind[52, 53].

1.1.4.2 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die transthorakale Echokardiographie ist eine kostengünstige, mobile, weit verbreitete und schnell verfügbare Möglichkeit zur nicht invasiven Beurteilung der Herzfunktion und -morphologie. Somit stellt die TTE neben dem EKG häufig einen der ersten Schritte kardialer Diagnostik dar. Bei der ARVC/D ist dabei neben regionalen rechtsventrikulären Akinesien, Dyskinesien und Aneurysmata v.a. auf eine Dilatation des rechtsventrikulären (RV) Ausflusstraktes sowie eine RV-Flächenverkürzung zu achten. Je nach Schweregrad der Veränderungen werden diese in diagnostische Neben- bis Hauptkriterien der ARVC/D eingeteilt. Dennoch weist die TTE auch Limitationen auf: so können umschriebene Veränderungen der freien rechtsventrikulären Wand aufgrund deren retrosternaler Lage sowie Veränderungen der rechtsventrikulären apikalen Region aufgrund von Artefakten häufig nicht erkannt und beurteilt werden[54]. Dazu kommt die Problematik einer eingeschränkten Schallbarkeit sowohl adipöser als auch emphysematöser Patienten sowie die starke Untersucherabhängigkeit der Echoergebnisse[55]. Bei begründetem Verdacht einer kardialen Morbidität, insbesondere einer ARVC/D, sollte deshalb auch bei echokardiographischem Normalbefund eine weitere Diagnostik initiiert werden.

Während Lambertz und Kollegen die diagnostische Überlegenheit der Kombination von TTE und transösophagealer Echokardiographie (TEE) publizierte[56], postulierte die Arbeitsgruppe um Qasem den Einschluss weiterer echokardiographischer rechtsventrikulärer Parameter zur

Verbesserung des diagnostischen Aussagekraft bei einer erneuten Modifikation der Task Force Kriterien[57].

1.1.4.3 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

Die kardiale MRT bietet eine Möglichkeit der nicht invasiven dreidimensionalen überlagerungsfreien Darstellung des Myokards. Da man bei der ARVC/D von einem Untergang der Kardiomyozyten und einem anschließenden fibrolipomatösen Ersatz dieser ausgeht, eignet sich die MRT zur diagnostischen Abklärung, da hier mittels verschiedener Untersuchungssequenzen regionale Fett- und Bindegewebeinlagerungen im Myokard sichtbar gemacht werden können. Zudem stellt die kardiale MRT die einzige Untersuchungsmethode dar, die sowohl die morphologischen und strukturellen Veränderungen als auch funktionelle Störungen des rechten Ventrikels erfassen kann[58]. Zu den Haupt- und Nebenkriterien der modifizierten Task Force Kriterien zählen jedoch nur regionale rechtsventrikuläre Akinesien, Dyskinesien, Kontraktionsstörungen und rechtsventrikuläre Funktionseinschränkungen. Die fibrolipomatöse myokardiale Infiltration stellt demnach kein diagnostisches Kriterium der ARVC/D dar, was daran liegt, dass eine myokardiale Fettzellinfiltration des rechten Ventrikels ohne begleitende Fibrose ein Normalbefund sein kann. Eine gewisse Menge intramyokardialen Fettes ist besonders in der anterolateralen und apikalen Region des rechten Ventrikels physiologisch und nimmt sowohl alters- als auch körperumfangsabhängig zu. Dadurch gestaltet sich die Beurteilung häufig schwierig und stark untersucherabhängig[11, 14, 54, 59-61].

Aufgrund gegenseitiger Wechselwirkungen ist die Indikation zur MRT bei bestimmten nicht zuvor entfernbaren Fremdkörpern, wie bspw. nicht MRT-fähige Herzschrittmacher, Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), Cochlea-Implantate oder anderen ferromagnetischen Metallteilen streng zu prüfen. Da gerade ARVC/D-Patienten früher oder später häufig einen Herzschrittmacher oder einen ICD erhalten, ist die MRT-Tauglichkeit des entsprechenden Modells, die bei modernen medizinischen Implantaten jedoch immer häufiger vorliegt, vor der Untersuchung zu überprüfen.

1.1.4.4 Rechtsventrikuläre Angiographie (RVA)

Die selektive RV-Angiographie galt viele Jahre als diagnostischer Goldstandard der ARVC/D, da die Sensitivität angiographischer Veränderungen sehr hoch ist. Allerdings ist die Spezifität dieser Untersuchungsmodalität mit ähnlichen Auffälligkeiten bei anderen kardialen Krankheitsbildern und sogar bei Personen ohne bekannte RV-Pathologie begrenzt[54]. Zusätzlich zeigte die RVA mit einer hohen Interobservervariabilität eine starke Untersucherabhängigkeit[62]. Durch computerbedingte Auswertungen verbesserten sich die Quantifizierung myokardialer Wandbewegungsstörungen sowie die Abschätzung rechtsventrikulärer Volumina, so dass Marcus et al. die angiographische Beurteilung von Wandbewegungsstörungen bei

ausreichender Untersuchererfahrung als nützliche bildgebende Untersuchung beschrieb[14]. So stellen angiographisch erkennbare rechtsventrikuläre Akinesien, Dyskinesien und Aneurysmata ein Hauptkriterium der modifizierten Task-Force Kriterien dar. Dennoch sollte die Invasivität des Verfahrens und die notwendige Applikation oft großer Mengen jodhaltigen Kontrastmittels bedacht werden.

1.1.4.5 Endomyokardiale Biopsie (EMB)

Die definitive Diagnose einer ARVC/D basiert auf dem histologischen Nachweis eines transmuralen fibrolipomatösen Ersatzes der Kardiomyozyten. Dies ermöglicht außerdem die Differenzierung zu weiteren potenziellen Krankheitsursachen, wie einer Myokarditis, Sarkoidose und anderen Kardiomyopathien. Der histologische Nachweis, der ein diagnostisches Haupt- bzw. Nebenkriterien der ARVC/D darstellt, kann aus Proben einer endomyokardialen Biopsie gewonnen werden. Typischerweise erfolgt die Probenentnahme bei der EMB aus dem gut erreichbaren Bereich des interventrikulären Septums. Dieser Bereich jedoch ist nur selten von den histologischen Veränderungen einer ARVC/D betroffen. Die rechtsventrikuläre freie Wand, die häufig Manifestationsort dieser Erkrankung ist, geht mit einem erhöhten Perforationsrisiko einher. Hinzu kommt eine hohe Rate falsch negativer Ergebnisse, die auf den typischerweise segmentalen myokardialen Befall dieser Kardiomyopathie zurückzuführen ist[14]. In den letzten Jahren gewann das elektroanatomische Mapping an Bedeutung, mit welchem „Nieder-Voltage“ von „High-Voltage“ Bereichen unterschieden werden können. Dies kann für die Identifizierung pathologischer Bereiche genutzt werden, um anschließend eine höhere Treffgenauigkeit in der EMB zu erzielen. Darüber hinaus konnte ein prognostischer Wert des elektroanatomischen Mappings gezeigt werden, der von der Menge und Größe von „Nieder-Voltage“ Bereichen abzuhängen scheint[63-65].

1.1.5 Therapie

Da es sich bei der ARVC/D um eine progressiv fortschreitende Erkrankung handelt und es derzeit noch keine kausale und kurative Therapiemöglichkeit gibt[15], ist das Hauptziel der Therapie den plötzlichen Herztod zu verhindern. Laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)[66] stellt die Einnahme der maximal verträglichen Dosis an Betablockern die Therapie der ersten Wahl zur Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit häufigen ventrikulären Extrasystolen (VES) und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (nsVT) dar (Klasse I, Evidenzgrad C). Sollte eine Intoleranz bzw. Kontraindikation für Betablocker bestehen, kann Amiodaron zur Reduktion der Symptomatik eingesetzt werden (Klasse IIa, Evidenzgrad C). Diese Antiarrhythmika bewirken eine Suppression maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien[67]. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD), der lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien (VT) effektiv

unterbrechen kann. Indiziert ist eine solche Implantation bei Patienten mit anamnestisch überlebtem SCD und hämodynamisch relevanten VTs (Klasse I, Evidenzgrad C). Zusätzlich sollte leitliniengerecht bei Patienten mit hämodynamisch gut tolerierten VTs (Klasse IIa, Evidenzgrad B) sowie bei Erwachsenen mit mindestens einem anerkannten Risikofaktor für eine ventrikuläre Arrhythmie (VA) und einer mindestens einjährigen Lebenserwartung (Klasse IIb, Evidenzgrad C) die Implantation eines ICDs erwogen werden[66]. Die ICD-Versorgung kann des Weiteren zur Sekundärprophylaxe bei Zustand nach Synkope, häufigen nsVTs, ausgeprägten rechts- oder linksventrikulären Veränderungen oder stark verbreiterten QRS-Komplexen (Klasse IIb) in Betracht gezogen werden[68]. Allerdings gehen mit einem ICD ein hohes Komplikationsrisiko sowie eine Einschränkung der Lebensqualität einher, weshalb die Implantation für jeden Patienten individuell unter Einbeziehung seines arrhythmischen Risikos entschieden werden muss[21, 69]. Zusätzlich besteht für Patienten mit häufigen symptomatischen Arrhythmien, welche nicht auf eine pharmakologische Therapie ansprechen, die Möglichkeit einer Katheterablation (Klasse IIb, Evidenz B), die die Symptomatik bessern und die Anzahl der ICD-Schockabgaben reduzieren kann[66]. Neuesten Studien zufolge soll dabei die epikardiale Katheterablation der endokardialen bezüglich des Outcomes bei wiederkehrenden VTs überlegen sein[19].

Um die Krankheitsprogression zu verzögern und das Risiko eines plötzlichen Herztodes zu minimieren, ist die Einschränkung der körperlichen Belastung für alle ARVC/D-Patienten von enormer Bedeutung[19]. Selbst phänotypisch unauffälligen Betroffenen wird eine Vermeidung von Wettkampfsport (Klasse I, Evidenzgrad C)[66], sowie regelmäßige kardiologische Kontrollen mit 12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG, Echokardiographie, Belastungstests, etc. empfohlen[3]. Bei fortschreitender Herzinsuffizienz sollte eine Herzinsuffizienztherapie begonnen werden. Dennoch ist in einigen Fällen eine Transplantation nicht zu vermeiden. Die Therapieentscheidung muss jedoch für jeden Patienten individuell abhängig von dessen Gesamtbild getroffen werden.

1.2 Idiopathisches Kammerflimmern (lvF)

Bei idiopathischem Kammerflimmern handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, die nach überlebtem plötzlichen Herztod oder Aufzeichnung einer nicht anhaltenden Episode von Kammerflimmern gestellt werden darf, sofern durch invasive und nicht invasive Diagnostik eine kardiologische, respiratorische, metabolische oder toxikologische Ätiologie ausgeschlossen wurde. Auch äußere Einflussfaktoren, wie bspw. Stromunfälle, müssen als mögliche Ursachen ausgeschlossen worden sein[70]. Bei etwa 8-10% der Überlebenden eines SCD wird die Diagnose des lvF gestellt, wobei es sich häufig um junge Menschen handelt[71]. Da etwa 30% der betroffenen Patienten innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv erleiden[72], ist anzunehmen, dass

es sich bei dem stattgefundenen Ereignis nicht um ein zufälliges Ereignis handelte, sondern eine bisher unbekannte Pathologie zu Grunde liegt. Besonders in aktuellen Studien aus dem Jahr 2018 konnten verschiedene Genmutationen bei IvF-Patienten detektiert werden, welche klinisch relevant zu sein scheinen und diese Vermutung unterstützen[73, 74]. Eine genetische Untersuchung ist jedoch nur bei speziellem Verdacht auf eine spezifisch zugrundeliegende genetische Erkrankung empfohlen[75].

Nach der Diagnosestellung werden die Patienten typischerweise mit einem ICD versorgt. Zusätzlich dazu sowie bei Kontraindikation oder Ablehnung eines ICD kann therapeutisch über eine Antiarrhythmikagabe mit bspw. Quinidin oder eine elektrische Stimulation nachgedacht werden. Bei verfrüht einfallenden monomorphen ventrikulären Kontraktionen besteht in Kombination zur ICD-Implantation, jedoch auch bei Kontraindikation oder Ablehnung dieser, die Möglichkeit der Purkinjefaserablation. Außerdem sollte über eine kardiologische Untersuchung Familienangehöriger aufgeklärt und je nach Symptomatik und Familiengeschichte entschieden werden[75].

1.3 Nuklearmedizinische technische Grundlagen

1.3.1 Gammakamera

Bei der Gammakamera, die 1956 von Hal Anger erfunden wurde, handelt es sich um ein Gerät, mit dem die räumliche Verteilung von Gammastrahlung detektiert und sichtbar gemacht werden kann[76]. Der Messkopf (Detektor) der Gammakamera besteht aus einem Kollimator, einem Szintillationskristall (meist ein Natriumjodidkristall), einem speziellen Lichtleitsystem und mehreren Photomultipliern (Photovervielfacherröhren). Durch Bohrungen am Kollimator, welcher zur Abschirmung von Blei oder Wolfram umgeben ist, gelangen nur Photonen, die nahezu senkrecht auftreffen, auf den Szintillationskristall[77]. Ein zur Photonenenergie proportionales Lichtsignal entsteht, welches durch die Photomultiplier um den Faktor 10^5 verstärkt und in ein elektrisches Signal umgewandelt wird[55]. Je nach Zahl und Position der einzelnen Photomultiplier erreichen mehr oder weniger Lichtquanten die Photokathoden, wodurch die genaue Position des Absorptionsortes bestimmt werden kann[78]. Die Messung des elektrischen Signals erfolgt pro Zeiteinheit, woraus computergestützt ein zweidimensionales Szintigramm erstellt werden kann. Dabei verhält sich die Höhe des Signals direkt proportional zur Höhe der Radioaktivität des verwendeten Isotops. Somit entsteht eine planare Aufnahme der örtlichen Verteilung eines Pharmakons im Körper. Da der Zusammenhang zwischen dem Auflösungsvermögen und der Distanz des Objekts vom Kollimator näherungsweise linear verläuft, sollte sich der Detektor für eine erhöhte Bildqualität möglichst körpernah befinden[79].

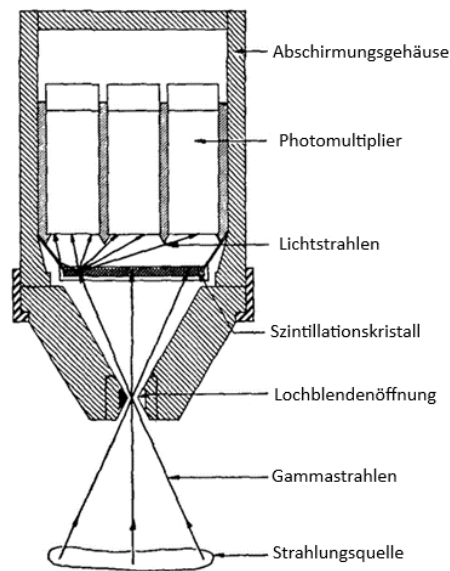


Abbildung 2 Skizze von Anger's Gammakamera, modifiziert nach Murayama[80]

Neben der Größe und Dicke des Kristalls kann man die Zahl der Photomultiplier, was zu einer Veränderung der Ortsauflösung führt, variieren[81]. Außerdem gibt es verschiedene Kollimatortypen. Typischerweise werden „High Resolution“-Kollimatoren, die mit einer hohen Auflösung einhergehen, oder „all purpose“-Kollimatoren mit einer mittleren Sensitivität und mittleren Auflösung für den Energiebereich bis ca. 160 Kiloelektronenvolt (keV) eingesetzt. Dieser entspricht dem Energiespektrum von sowohl ^{99m}Tc als auch ^{123}I (^{123}I)[78]. Für die ^{131}I -Bildgebung (^{131}I) eignen sich „high energy“-Kollimatoren[79].

Zudem spielen die Größe, Länge und Form der Löcher des Kollimators für die räumliche Auflösung sowie die Länge und Dicke der Septen für die Septenpenetration eine entscheidende Rolle[78, 82, 83]. Der am häufigsten verwendete Kollimatortyp ist der Parallellochkollimator, welcher das Abbildungsobjekt in Originalgröße darstellt. Die Auswahl der Kollimatorparameter, der Kristalleigenschaften und der Photomultiplieranzahl hängt jedoch letztendlich von der Art der Untersuchung sowie der Energie des verwendeten Radiopharmakons ab[78, 82].

1.3.2 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Wie bereits erwähnt erhält man bei der Bildgebung mittels Gammakamera ein planares Szintigramm, also zweidimensionale nicht überlagerungsfreie Informationen über die Radionuklidverteilung im Patienten. Zur dreidimensionalen und damit überlagerungsfreien Darstellung benötigt man ein tomographisches Verfahren, was auch als Schnittbildtechnik bezeichnet wird und erstmals 1963 von Kuhl und Edwards demonstriert wurde[84]. Hierfür rotieren bei der Single Photon Emission Computed Tomography eine oder meist mehrere Gammakameraköpfe schrittweise oder kontinuierlich um die Längsachse des Patienten und generieren aus verschiedenen Winkelstellungen eine Vielzahl an Projektionsbildern, woraus

anschließend die dreidimensionale Aktivitätsverteilung rekonstruiert werden kann. Um die Aufnahmezeit bei gleichbleibender Bildqualität zu verkürzen und Zählraten zu erhöhen, werden heutzutage überwiegend Mehrkopfkameras verwendet, wodurch mehrere Ansichten unter verschiedenen Winkeln gleichzeitig akquiriert werden können[79, 85].

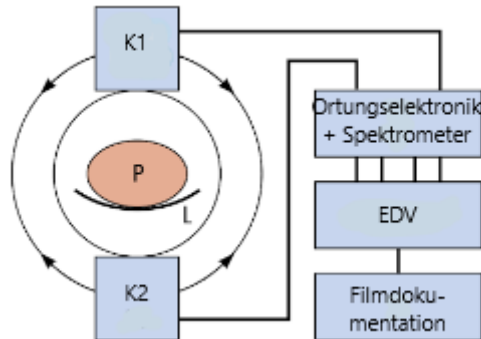


Abbildung 3 Beispiel des Aufbaus eines SPECT-Geräts mit zwei Köpfen (K1 + K2: Messköpfe, P: Patient, L: Liege), modifiziert nach Dietlein[85]

1.3.3 Computertomographie (CT)

Auch bei der Computertomographie handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, mit dem aus transversalen Schichten überlagerungsfreie zweidimensionale Bilder erzeugt werden können. Aus der Summe der einzelnen Schichten erhält man die Information der dritten Dimension. Ein modernes Röntgen-Computertomographie-Gerät, dessen Ursprung auf den Entwickler Sir Godfrey Hounsfield zurückgeht, besteht aus einer rotierenden Gantry, einer Einheit aus Röntgenröhre, Generator, Blendensystem, Kühlung und Detektor, EDV zur Steuerung des CT-Geräts sowie zur Bildrekonstruktion und einer präzise verschiebbaren Patientenliege[55]. Durch Beschleunigung der aus der Kathode der Röntgenröhre austretenden Elektronen und deren Abbremsung beim Auftreffen auf die Anode entsteht Röntgenstrahlung, die den Patienten durchdringt und vom Detektor (Gas- oder Festkörperdetektor) auf der gegenüberliegenden Seite detektiert wird[79]. Dort wird die Röntgenstrahlung über sichtbares Licht in elektrischen Strom umgewandelt und schließlich in ein digitales Signal umgesetzt. Anschließend wird die Messung in veränderter Anordnung wiederholt. Aus den so gewonnen Projektionen aus verschiedenen Winkeln kann letztendlich ein Schichtbild rekonstruiert werden. Heutzutage werden überwiegend CT-Geräte der dritten Generation verwendet, in denen der Röntgenstrahler und der Detektor zusammen um den Patienten rotieren. Dadurch muss eine Projektion nicht mehr sequenziell aus Einzelmessungen aufgebaut sein, wie dies noch bei den Geräten der ersten und zweiten Generation der Fall war, sondern kann gleichzeitig von den 700-900 Detektorelementen im Fächer aufgenommen werden, woraus sich eine kürzere Rotations- und somit Messzeit sowie eine höhere Bildqualität ergibt[86].

Weiterhin konnte die Untersuchungszeit durch die Einführung des Spiral-CT verkürzt werden, die hinzukommend die lückenlose Erfassung von Volumendatensätzen ermöglicht. Hierbei wird der Patiententisch kontinuierlich vorgeschoben, während unter dauernder Rotation der Gantry kontinuierlich Messdaten erhoben werden. Zusätzlich entwickelten sich in den letzten beiden Jahrzehnten Mehrschicht-CT-Geräte, sog. Multidetektortomographen (MDCT), welche durch mehrere benachbarte Detektorzeilen in Längsrichtung des Patienten bis zu 128 Schichten gleichzeitig aufnehmen können. Daraus wird eine größere Volumenabdeckung mit dünneren Schichten in der gleichen Untersuchungszeit möglich[79, 86].

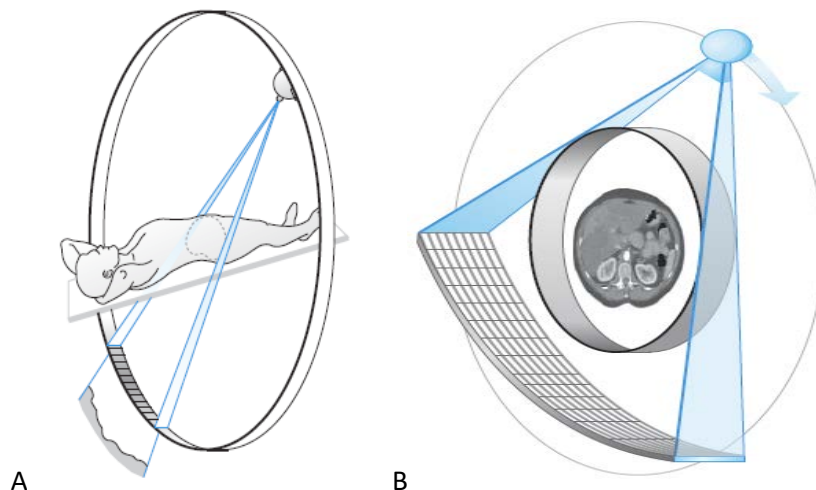


Abbildung 4 A: Bildakquisition in einem CT-Gerät der dritten Generation[55]; B: Prinzip eines MDCT[55]

Um die Absorption von Gewebearten besser miteinander vergleichen zu können, verwendet man in der CT die nach Hounsfield benannte Hounsfield Einheit (HE), oder Hounsfield Unit (HU), bei der es sich um ein Maß für die Dichte mit der Bezugsgröße Wasser (0 HU) handelt. Da das menschliche Auge nur ca. 20 Graustufen unterscheiden kann und sich computertomographische Dichtewerte als Graustufen darstellen, bedient man sich der sog. Fenstertechnik: man wählt für jede Untersuchung eine geeignete Fenstereinstellung, mit welcher nur die zu beurteilenden Organstrukturen in Grauabstufungen erscheinen. Dichtewerte außerhalb des gewählten Fensters stellen sich einheitlich weiß oder schwarz dar[55].

1.3.4 SPECT/CT und Schwächungskorrektur

Die nuklearmedizinische Bildgebung wird häufig durch begrenzte anatomische Information limitiert, was eine genaue Zuordnung des Traceruptakes zu einer bestimmten Struktur erschwert. Dem kann jedoch durch die Kombination der hohen Spezifität und Sensitivität der SPECT-Bildgebung mit der anatomischen Genauigkeit der CT entgegengewirkt werden. Ein SPECT/CT-Gerät ist also eine Kombination von SPECT und CT in einer Gantry. Auch hierbei handelt es sich meistens um MDCT, die jedoch häufig auf „low-power“ Röntgenröhren basieren. Dadurch verringert sich zwar das Auflösungsvermögen der Bilder, jedoch wird der Patient einer

geringeren Strahlendosis ausgesetzt, während die Bildqualität dennoch deutlich besser ist als bei der rein radionuklidbasierten Transmissionsmessung[79].



Abbildung 5 Beispiel für den Vorteil der korrekten räumlichen Lagebestimmung mittels kombinierter SPECT/CT anhand eines Wächterlymphknotens bei bekanntem Mamma-Carcinom (A: SPECT, B: CT, C: SPECT/CT)[79]

Für eine hohe Bildgenauigkeit sollte die Körperposition des Patienten während beider Untersuchungen möglichst gleich sein. Hierfür bietet sich der Wechsel von einer zur anderen Modalität mittels Tischbewegung an, da so ein Repositionieren des Patienten vermieden werden kann. Zusätzlich ist diese Form der Zuordnung von Funktionsbild und anatomischem Bild der retrospektiven Fusion qualitativ überlegen, erhöht den Patientenkomfort, verringert die Untersuchungszeit und stellt sofort die komplette Bildinformation für den Untersucher zur Verfügung[79].

Zudem ermöglicht die SPECT/CT die Lösung eines Hauptproblems der SPECT-Bildgebung, nämlich der Schwächungskorrektur. Da Gammastrahlung beim Durchtritt durch die Materie geschwächt wird, erscheint das Zentrum eines Objekts bei homogener Radionuklidaufnahme weniger aktiv als dessen Peripherie. Für die Korrektur wird eine bestimmte Schwächungskarte (lineare Schwächungskoeffizienten) des Objekts für die Gammastrahlung des verwendeten Radionuklids benötigt. Mithilfe der aus dem CT gewonnenen Transmissionsdaten kann nach der Umrechnung auf die Energie der Gammastrahlung des Tracers eine solche Schwächungskarte errechnet und zur Bildkorrektur genutzt werden. Dies ist zum einen für den subjektiven Bildeindruck, zum anderen jedoch vor allem für Messgrößen wie bspw. Uptake-Verhältnisse verschiedener Regionen relevant[79]. Da eine Verschiebung zwischen SPECT und CT zu signifikanten Fehlern der Quantifizierung führen kann, sollte bei der klinischen Auswertung immer auf eine korrekte Fusion geachtet und falls nötig manuell nachregistriert werden[87].

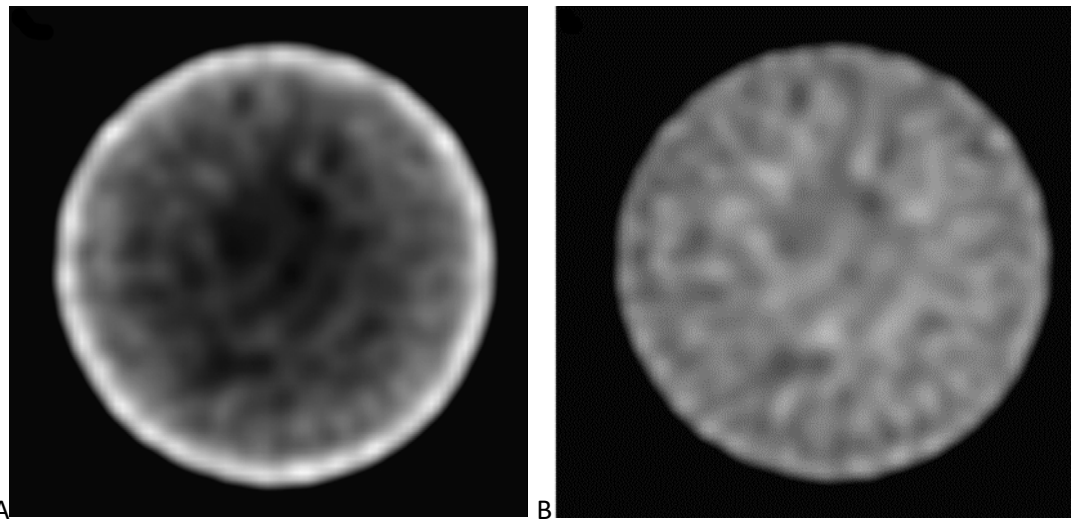
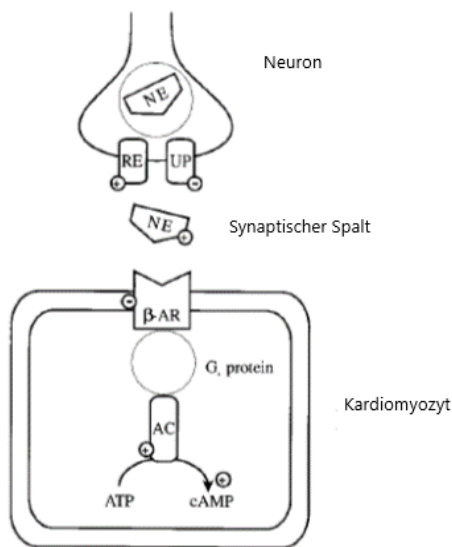


Abbildung 6 SPECT eines homogen mit ^{99m}Tc gefüllten Phantoms (A: nicht-schwächungskorrigiert; B: schwächungskorrigiert)[79]

1.4 Nuklearmedizinische kardiale Diagnostik

Nuklearmedizinische Untersuchungen spielen durch die nichtinvasive Möglichkeit der Lokalisationsdiagnostik und der Verbildlichung verschiedener Prozesse im lebenden Organismus sowie der autonomen Innervation des Myokards für die kardiale Diagnostik eine zwar klinisch noch untergeordnete, aber dennoch entscheidende Rolle.

So scheint bei der ARVC/D eine sympathische Innervationsstörung des Myokards vorzuliegen, die mit nuklearmedizinischen Untersuchungen dargestellt werden kann. Man geht davon aus, dass es durch einen verminderten präsynaptischen Reuptake und/oder einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen zu einer Konzentrationserhöhung der Katecholamine im synaptischen Spalt kommt. Die ständige Stimulation der postsynaptischen β -Adrenorezeptoren durch den lokal erhöhten Katecholaminspiegel führt schließlich zu einer Downregulation dieser Rezeptoren, was zu Veränderungen enzymatischer Prozesse, die in Abbildung 7 dargestellt werden, führt und die Neigung für Arrhythmien steigert. Unterstützt wird diese These zum einen dadurch, dass bei ARVC/D-Patienten ventrikuläre Arrhythmien besonders bei körperlicher Belastung, welche mit erhöhter Katecholaminfreisetzung einhergeht, auftreten und diese durch exogen zugeführte Katecholamine, wie es in der elektrophysiologischen Untersuchung der Fall ist, provoziert werden können. Zum anderen bestätigt die Wirksamkeit antiadrenerg wirkender Antiarrhythmika, die sowohl ventrikuläre Tachyarrhythmien terminieren als auch den Progress der Erkrankung minimieren können, die zuvor getroffenen Aussagen[1, 88, 89].



Vermehrte Freisetzung (RE) und verminderte Wiederaufnahme (UP) von Norepinephrin (NE) stimuliert β -Adrenorezeptoren (β -AR). Diese aktivieren das stimulierende G-Protein, wodurch die Adenylat-Cyclase (AC) vermehrt cAMP bildet, was zu einer vermehrten Freisetzung von Calcium führt und ventrikuläre Arrhythmien (VA) verursachen kann[1]

Abbildung 7 Mechanismus der sympathischen Innervationsstörung bei ARVC/D, modifiziert nach Wichter[1]

1.4.1 Innervationsdiagnostik mittels ^{123}I -Metaiodobenzylguanidin (^{123}I -MIBG)

Bei ^{123}I -Metaiodobenzylguanidin handelt es sich um eine chemische Verbindung aus an radioaktivem Iod gekoppeltem Benzyl und einer Guanidingruppe. Die Ähnlichkeit von MIBG zu Norepinephrin bezüglich der molekularen Struktur, des synaptischen Uptakes sowie der intrazellulären Aufnahme ermöglicht eine nichtinvasive Darstellung und Quantifizierung der kardialen autonomen Innervation[90, 91]. Ein geringer myokardialer Uptake des Norepinephrin Analogons, das aufgrund der lokal erhöhten Katecholaminspiegel und der daraus resultierenden Downregulation der aufnehmenden Rezeptoren vermehrt zirkuliert, stellt ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse dar[92]. Ein hoher globaler kardialer Uptake scheint somit mit einem hohen negativen prädiktiven Wert für kardiale Ereignisse einherzugehen, was die Fähigkeit dieses Untersuchungsverfahrens zur Risikostratifizierung impliziert und eine entscheidende Hilfe für die weitere Therapieentscheidung darstellt[90].

^{123}I zeichnet sich gegenüber ^{131}I , das ursprünglich verwendet wurde, durch eine relativ kurze Halbwertszeit von 13,13 Stunden (vs. 8,04 Tagen bei ^{131}I), eine fehlende Betastrahlenkomponente (606keV bei ^{131}I), sowie einer geringeren Gammastrahlung (159keV vs. 365keV bei ^{131}I) aus. Bei verminderter Strahlenbelastung des Patienten resultiert aufgrund der höheren nutzbaren Aktivität eine bessere Bildqualität[93]. Der Zerfall dieses intravenös applizierten Radiopharmakons kann sowohl über planare Szintigraphie mittels Gammakamera als auch über nuklearmedizinische Schichtbildaufnahmen wie der SPECT verbildlicht werden.

1.4.1.1 Planare Aufnahmen

Die planaren anterioren Projektionsdaten sind sowohl klinisch als auch literarisch weit verbreitet, um die myokardiale ^{123}I -MIBG-Aufnahme zu bestimmen. Da die Radiopharmakonkonzentration des Herzens mit diesen zweidimensionalen Aufnahmen nicht

absolut quantifiziert werden kann, hat sich die Bestimmung der Heart-to-Mediastinum Count Activity Ratio (H/M Ratio) durchgesetzt. Hierbei wird die myokardiale Traceraufnahme durch den mediastinalen Traceruptake dividiert. Dadurch ist es möglich das Verhältnis zwischen der ¹²³I-MIBG-Konzentration des Herzens mit der des Weichteilgewebes, welches durch das obere Mediastinum repräsentiert und in dessen Bereich gemessen wird, zu vergleichen. Dieses ist als Raum zwischen der oberen Brustkorböffnung und einer Ebene von der Unterkante des Manubrium sterni zum vierten Brustwirbelkörper definiert[94].

Die Bildakquisition erfolgt zu einem frühen und einem späten Zeitpunkt, wobei überwiegend die späte Aufnahme für diagnostische Zwecke herangezogen wird, da nach vier Stunden eine stabile maximale MIBG-Akkumulation erreicht ist und damit die neuronale Anreicherung besser verbildlicht werden kann[95].

Für die Erhebung des myokardialen MIBG-Uptakes und die anschließende Berechnung der planaren H/M Ratio etablierten sich im Laufe der Jahre verschiedene Methoden, die man im Wesentlichen in standardisierte und manuelle Ermittlungsverfahren unterscheiden kann.

Die Arbeitsgruppe um Agostini beispielsweise positionierte in ihrer Studie zwei gleichgroße quadratische Regions of Interest (ROIs) (24x24 Pixel) in den myokardialen Bereich sowie in den Bereich des oberen Mediastinums und berechneten anschließend aus den Counts pro Pixel die H/M Ratio[96]. Yamada et al. zeigte die Möglichkeit manuell eine ROI um das Herz zu zeichnen, welche das Myokard sowie das Lumen und die Klappenebene beinhaltete. Wie bei der zuvor genannten standardisierten Methode wurde auch hier eine mediastinale ROI (7x7 Pixel) in den Bereich des oberen Mediastinums platziert, um die Berechnung der H/M Ratio zu ermöglichen[97]. Als weitere manuelle Methode versuchten Gerson und Kollegen unter Aussparung des ventrikulären Blutpool und der Klappenebene die linksventrikuläre Traceraufnahme zu bestimmen. Auf diese Weise gingen lediglich die epi- und endokardialen Grenzen in die kardiale ROI ein. Anschließend wurde eine ROI von 20x20 Pixeln in den Bereich des oberen Mediastinums gelegt[98].

Überraschenderweise lieferten die genannten Ermittlungsverfahren trotz unterschiedlicher Erhebungsmethoden ähnliche Ergebnisse. Dennoch werden aktuell Studien zur Standardisierung der Akquisition und Analyse der planaren H/M Ratio an standardisierten Kollimatoren und Phantomern durchgeführt[99]. Wie eine multizentrische Studie in Europa und Japan[100] zeigte, scheinen diese vielversprechende Ergebnisse zu erzielen, die zukünftig Einzug in den Klinikalltag finden könnten.

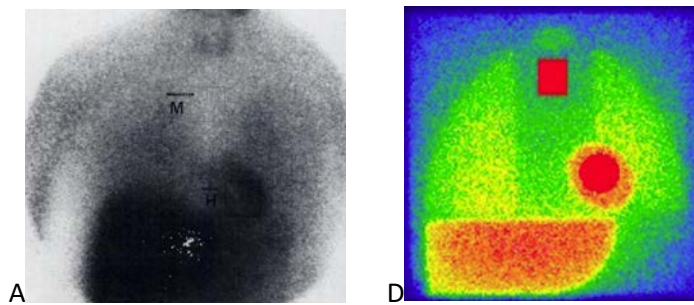


Abbildung 8 Standardisierte Möglichkeiten zur Bestimmung der planaren H/M Ratio

A: nach Agostini[96]

B: neue Versuche der Standardisierung am Phantom nach Verschure[100]

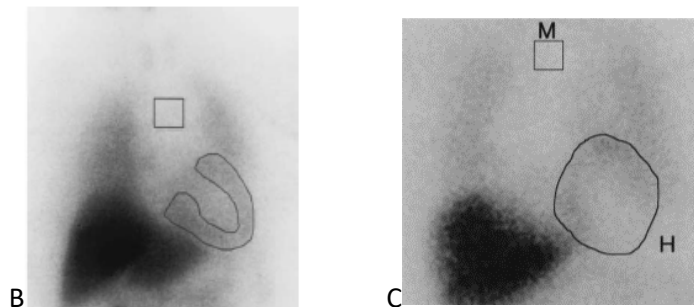


Abbildung 9 Manuelle Methoden zur Bestimmung der planaren H/M Ratio

C: nach Gerson[98]

D: nach Yamada[97]

Die Grenzen dieses planaren Verfahrens allerdings liegen zum einen darin, dass hiermit keine Aussage über das regionale Verteilungsverhalten des Tracers innerhalb des Herzens möglich ist. Zum anderen ist eine präzise Quantifizierung des myokardialen Uptakes durch Überlagerung angrenzender Organe auf den Bereich des Herzens erschwert[91, 101].

1.4.1.2 SPECT-Aufnahmen

Durch die Dreidimensionalität der SPECT-Aufnahmen entfallen die Probleme der planaren Bildgebung. Die Möglichkeit das Herz einteilen und somit zwischen Myokardwand und Ventrikellumen unterscheiden sowie die umgebenden Organe abgrenzen zu können, erlaubt die regionale Evaluation der sympathischen Innervation[91]. Dadurch kann im Vergleich zur planaren Akquisition auch eine genauere Quantifizierung des globalen ^{123}I -MIBG-Uptakes erfolgen. Daher liegt es nahe, dass diese Untersuchungsmodalität für Krankheiten mit heterogener kardialer Innervationsstörung, sowie für Krankheiten mit kleinen regionalen Abnormalitäten wie der diabetischen Neuropathie, ischämischen Herzkrankheiten oder ventrikulären Arrhythmien empfohlen wird[102].

Analog zu den planaren Aufnahmen etablierte sich in der SPECT die Bestimmung der H/M Ratio und auch hierbei entwickelten sich unterschiedliche Möglichkeiten die gewünschten Daten zu erheben. Chen et al. beispielsweise entschieden sich für eine manuelle kardiale Volume of Interest (VOI) und eine auf zuvor festgelegten Zielbereichen standardisierte VOI des Mediastinums[103].

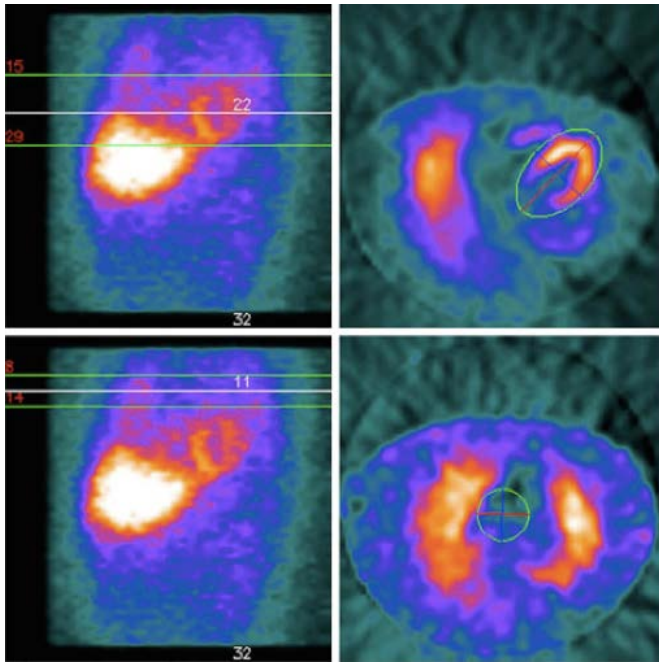


Abbildung 10 Methode nach Chen et al.[103]

Die Arbeitsgruppe um Van der Veen dahingegen umgrenzten das gesamte Herz mittels eines angepassten Ellipsoids und legten ein zweites Ellipsoid um das Ventrikellumen, wodurch automatisch dreidimensionale VOIs für das gesamte Herz und das Lumen generiert wurden und die Aktivität der myokardialen Wand aus den linksventrikulären Counts abzüglich der Counts des Ventrikellumens berechnet werden konnte. Eine rechteckige VOI wurde ähnlich der planaren Methode im Bereich des oberen Mediastinums platziert, wodurch anschließend die H/M Ratio berechnet werden konnte[91].

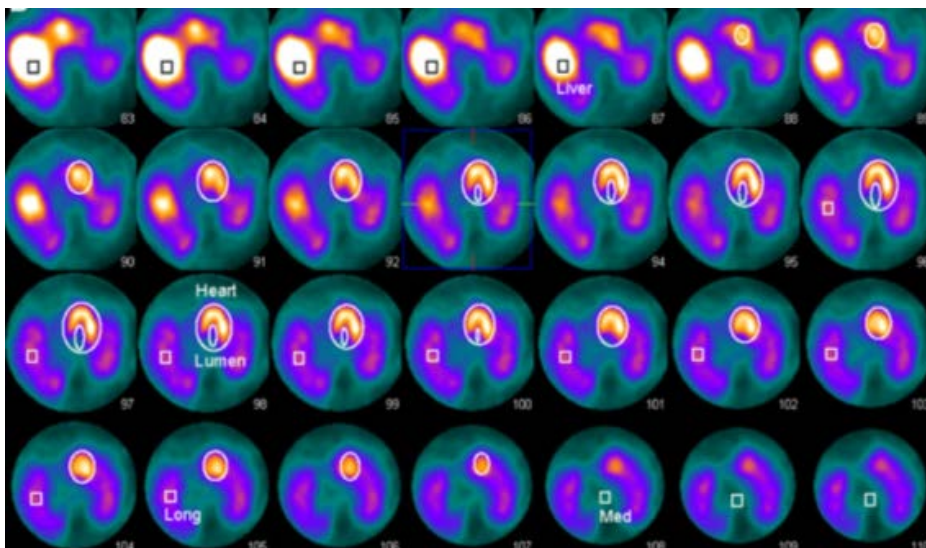


Abbildung 11 Methode nach Van der Veen[91]

1.4.2 Funktionsdiagnostik mittels Multiple Gated Equilibrium Blood Pool Imaging (MUGA)

Bei der Radionuklidventrikulographie handelt es sich um ein nicht invasives Verfahren zur Bestimmung verschiedener kardialer Funktionsindices. So wird dieses Untersuchungsverfahren für die strukturelle Beurteilung der Größe und Morphologie der Herzkammern und der Darstellung regionaler und globaler Wandbewegungen herangezogen. Zudem ist die Bestimmung des enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumens (ESV), woraus wiederum das Schlagvolumen (SV) und die Ejektionsfraktion (EF) nach folgender Formel berechnet werden kann, möglich[104, 105].

$$EF (\%) = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100 = \frac{SV}{EDV} \times 100$$

Typischerweise werden als Tracer ^{99m}Tc markierte Erythrozyten verwendet. Die Markierung kann sowohl in-vivo als auch in-vitro erfolgen. Die markierten Erythrozyten verteilen sich vor allem in den kardialen Binnenräumen, sowie den großen Gefäßen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Radionuklids von 6,01 Stunden und einer Energie von 140keV wird, unter Verwendung einer Gammakamera, eine gute nuklearmedizinische Bildgebung mit geringer Strahlenexposition möglich[106].

Für gewöhnlich kann man zwischen zwei verschiedenen Untersuchungsverfahren unterscheiden. Bei der Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie werden EKG-getriggerte Aufnahmen von zahlreichen Herzzyklen gesammelt, um abschließend ein schlagendes Herz in einem repräsentativen Herzzyklus generieren zu können. Diese Untersuchung kann sowohl in Ruhe, als auch unter Stress in Form von körperlicher, interventioneller oder pharmazeutischer Belastung durchgeführt werden[104, 107].

Bei der zweiten, seltener verwendeten Untersuchungsmöglichkeit wird der Tracer als Bolus appliziert. Dieser passiert innerhalb weniger Sekunden das Herz, was als Impuls registriert und über der interessierenden Herzregion als Zeitaktivitätskurve abgeleitet werden kann[108]. Der Hauptvorteil dabei liegt in der temporären Separation der Bildgebung zwischen dem rechten und dem linken Herzen[109]. Mit dieser sogenannten First-Pass-Radionuklidventrikulographie, die ebenso sowohl in Ruhe als auch unter Stress durchgeführt werden kann, können anschließend verschiedene kardiale Parameter berechnet werden[110].

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der MUGA mit den Ergebnissen anderer invasiver sowie nicht invasiver Verfahren kardialer Funktionsdiagnostik, wie der klassischen linksventrikulären Kontrastangiographie, dem Echo oder dem Kardio-MRT, korrelieren. Darüber

hinaus konnte die MUGA als rasches und gut reproduzierbares, untersucherunabhängiges Verfahren überzeugen[104, 111].

2 Zielsetzung

In der vorliegenden Studie werden die Reproduzierbarkeit der Methodik sowie der klinische Stellenwert der planaren, rechts- und linksventrikulären Quantifizierung des myokardialen ^{123}I -MIBG-Uptakes hinsichtlich Diagnostik und Risikostratifizierung untersucht. Zusätzlich erfolgt eine Korrelation des myokardialen ^{123}I -MIBG-Uptakes mit den erhobenen klinischen Parametern. Ferner wird die Anwendbarkeit der Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie im Rahmen der ARVC/D-Diagnostik untersucht.

Im Einzelnen wurden folgende Themenkomplexe einer eingehenden Betrachtung unterzogen:

1. Die Reproduzierbarkeit der quantitativen Bestimmung des myokardialen ^{123}I -MIBG-Uptakes unter besonderer Berücksichtigung der rechtsventrikulären H/M Ratio.
2. Der diagnostische Stellenwert des Parameters „Homogenität“ der myokardialen ^{123}I -MIBG-Aufnahme innerhalb der untersuchten Patientenkollektive.
3. Die Diagnostik von Innervationsstörungen innerhalb der untersuchten Patientenkollektive mittels quantitativer Bestimmung des ^{123}I -MIBG-Uptakes planar sowie getrennt links- und rechtsventrikulär.
4. Die Bedeutung der Schwächungskorrektur für die nuklearmedizinische myokardiale Innervationsdiagnostik.
5. Der diagnostische Nutzen der Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie.
6. Die Korrelation der in der Bildgebung erhobenen Zielvariablen mit klinischen Parametern.
7. Die Risikostratifizierung mittels ^{123}I -MIBG-SPECT/CT in den untersuchten Patientenkollektiven.

3 Methodik

3.1 Studienprotokoll

Bei der Studie handelte es sich um eine monozentrische nicht-randomisierte Studie, die von August 2010 bis einschließlich Dezember 2015 in der Fachabteilung der Nuklearmedizin interdisziplinär mit der Kardiologie in der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Campus Großhadern, stattfand. In das von der Ethikkommission genehmigte Studienprotokoll wurden Patienten aufgenommen, die anhand der modifizierten Task Force Kriterien die Diagnose einer ARVC/D oder einer „Borderline“-Form erhalten haben sowie Personen mit Verdacht auf eine ARVC/D. Alle Patienten wurden vor Studienbeginn ausführlich über den Studienablauf aufgeklärt und willigten anschließend schriftlich in das Studienvorhaben ein. Die Patienten wurden über einen Follow-Up-Zeitraum beobachtet, welcher mit dem Tag der nuklearmedizinischen Untersuchung begann und mit Studienende oder dem Erreichen eines kombinierten Endpunktes endete. Der klinische Endpunkt der Studie wurde als Kombination verschiedener Ereignisse, nämlich einer adäquaten ICD-Therapie (Schock, antitachykardes Pacing oder Burst), einer Hospitalisierung kardialer Ursache und dem Tod festgelegt. Der Endpunkt galt als erreicht, wenn bei einem Patienten eines der eben genannten Ereignisse oder eine beliebige Kombination dieser auftrat.

3.2 ¹²³I-MIBG Szintigraphie

3.2.1 Geräte und verwendete Materialien

Die ¹²³I-MIBG-Aufnahmen wurden bei allen Patienten an einer Symbia Truepoint SPECT/CT (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) generiert. Dabei handelte es sich um eine Zweikopfkamera mit niederenergetischem hochauflösendem Parallellochkollimator, deren Köpfe für diese Untersuchung im 90° Winkel positioniert wurden. Die Kameraköpfe rotierten bei einem Energiefenster von 20% und einer Hauptenergieemission von 159keV in 64 Rotationsschritten um 180°, wobei eine Rotationsprojektion etwa 23 Sekunden (sec) dauerte. Im Rahmen des EKG-Gatings wurden R-zackensynchron zwölf Emission Frames pro Herzzyklus akquiriert. Das in der Gantry der Symbia integrierte Einzelschicht-CT bot folgende technische Details: Schichtbreite 0,6-19mm, kV 80, 110, 130; 20-345 Milliampere (mA), Rotationszeit 0,5-1,5sec, 10-517mAs (360°). Damit wurde im Anschluss an die SPECT-Untersuchung unter normaler Atmung ein nicht EKG-getriggertes low-dose CT für die CT-basierte Schwächungskorrektur gefahren. Diese Aufnahmen wurden unter folgenden technischen Einstellungen erstellt: 130keV, 20mAs, Computer Tomographie Dosis Index (CTDI) 2,2 und Dosis Längen Produkt (DLP) 40. Die darauffolgende Bildrekonstruktion erfolgte mit einer Matrix von 512x512 bei einer Schichtdicke von 5mm.

3.2.2 Durchführung

Zur Vermeidung möglicher Interaktionen zwischen Nahrungsmittelbestandteilen und den applizierten Substanzen wurden die Patienten angewiesen am Untersuchungstag nüchtern zu erscheinen. Die Hausmedikation konnte wie gewohnt eingenommen werden[112]. Mindestens 30 Minuten (min) vor Injektion des Radiopharmazeutikums erhielten die Patienten 60 Tropfen Irenat (Wirkstoff: Natrium-Perchlorat) um die Aufnahme radioaktiv markierten Jodids in die Schilddrüse zu blockieren. Anschließend wurde ein intravenöser Zugang gelegt, über den innerhalb von ungefähr zwei Minuten 280-370 Megabecquerel (MBq) ^{123}I -MIBG appliziert wurde[91]. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, lagen die Patienten möglichst bequem in Rückenlage mit angewinkelten Armen über dem Kopf. Zur Planung der Untersuchung wurde ein Topogramm erstellt. Infolgedessen wurde circa 15min post injectionem (p.i.) sowie 4,5 Stunden (h) p.i. eine planare und eine SPECT-Aufnahme gefahren, wobei während der frühen Aufnahme zusätzlich ein low-dose CT (130keV; 20mAs, CTDI 2,2; DLP 40) zur Schwächungskorrektur angefertigt wurde. Entscheidend für die spätere Beurteilung der Bilder war eine identische Liegeposition der Patienten während der frühen und der späten Aufnahmen. Die Strahlenbelastung dieser Untersuchung betrug für einen Patienten in etwa 3,9 – 5,2 Millisievert (mSv).

3.2.3 Auswertung planar

Die Auswertung der planaren Aufnahmen erfolgte mithilfe der Software HERMES Hybrid Viewer (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden). Dabei wurde zur Bestimmung der kardialen Region of Interest (ROI), analog zu bereits publizierten Methoden[113], die gesamte sichtbare myokardiale Aktivität manuell umzeichnet, wobei es essentiell war die Aktivität der Leber- und Lungenränder abzugrenzen. Zudem wurde unter Aussparung der angrenzenden Lungen- und Schilddrüsenaktivität eine quadratische ROI mit einer standardisierten Fläche von 10x10mm in das obere Mediastinum gelegt. Anschließend konnte mit den durch die beiden ROIs erhobenen Counts pro Pixel die Heart to Mediastinum Ratio (H/M Ratio) berechnet werden.

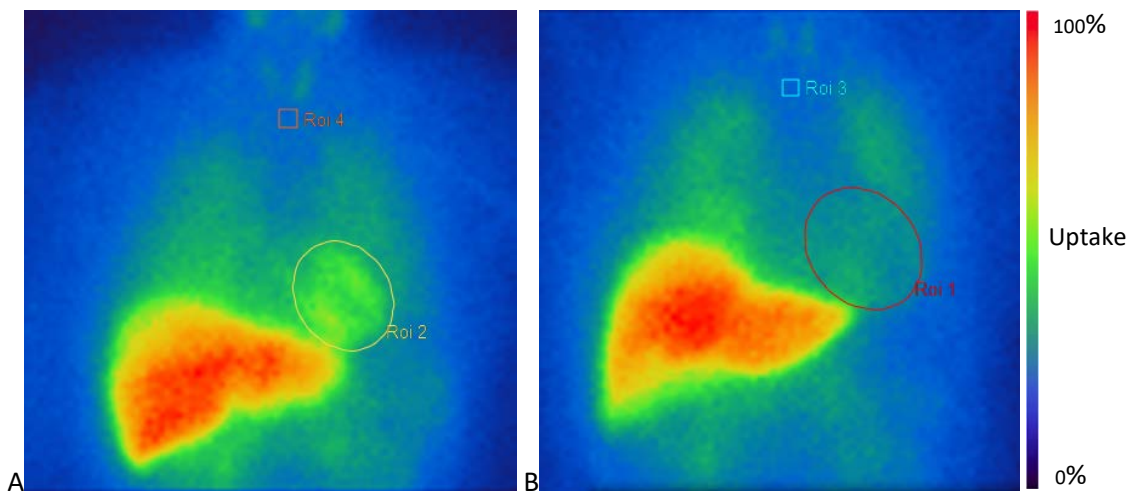


Abbildung 12 Beispiel einer späten ^{123}I -MIBG Szintigraphie bei normalem MIBG-Uptake (A) und bei vermindertem MIBG-Uptake (B), Roi 1 + 2: Herz, Roi 3 + 4: Mediastinum

3.2.4 Auswertung SPECT

Nach erfolgreicher schwächungskorrigierter (AC) sowie nicht-schwächungskorrigierter (NAC) Rekonstruktion der Aufnahmen mit HybridRecon Cardiology (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden), wurde das SPECT/CT mit Inveon Research Workplace (Siemens Medical Solutions, USA) ausgewertet. Hierfür wurden das schwächungskorrigierte SPECT und das CT zur Deckungsgleichheit gebracht und anschließend sowohl der rechte als auch der linke Ventrikel getrennt manuell eingezeichnet. Zuerst wurde der linke Ventrikel einschließlich des Ventrikellumens in der Transversalebene des CTs mit ROIs markiert und im SPECT darauf geachtet, dass die komplette linksventrikuläre, jedoch keine Lungenaktivität, miteingeschlossen wurde. Dabei wurde auch die koronare sowie die sagittale Ebene miteinbezogen, um die Ausdehnung des Herzens richtig einschätzen zu können. Die Einzeichnung der ROIs, die es ermöglichten die Informationen des SPECTs in Counts pro Voxel darzustellen, erfolgte schichtweise von kranial nach kaudal bei einer Schichtdicke von 5mm (Schichtdicke der SPECT-Aufnahme: 6,591mm). Um die Abgrenzung der myokardialen Wand von den Herzbinnenräumen und anderen umgebenden Strukturen zu optimieren, legten wir einen Schwellenwertbereich zwischen 30% und 100% des Uptakes fest. Aus den ROIs der einzelnen Schichten generierte die Software automatisch die linksventrikuläre Volume of Interest (VOI).

Danach erfolgte auf die gleiche Weise die Erhebung der rechtsventrikulären VOI, wobei hier eine eindeutige Differenzierung zu Leber und Lunge essentiell war. Zur Bestimmung der mediastinalen Anreicherung wurde eine kubische VOI von 32,95x32,95x32,95mm unter Beachtung der Lungen- sowie der Schilddrüsengrenzen in das obere Mediastinum gelegt.

Analog zur planaren Auswertung konnte mit den drei erhobenen VOIs durch Division der ventrikulären durch die mediastinale VOI die linke Ventrikel-Mediastinum Ratio (LV/M Ratio) sowie die rechte Ventrikel-Mediastinum Ratio (RV/M Ratio) errechnet werden.

Auf die gleiche Weise wurde daraufhin die nicht-schwächungskorrigierte Rekonstruktion ausgewertet.

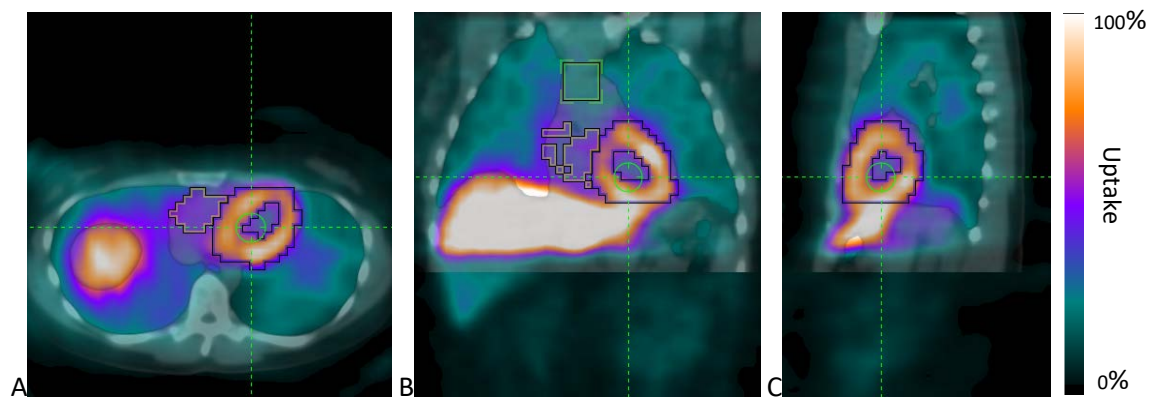


Abbildung 13 Beispiel einer SPECT/CT ^{123}I -MIBG AC in axialer (A), koronarer (B) und sagittaler (C) Schnittebene mit linksventrikulärer (blau), rechtsventrikulärer (gelb) und mediastinaler (grün) VOI, Threshold 30-100%

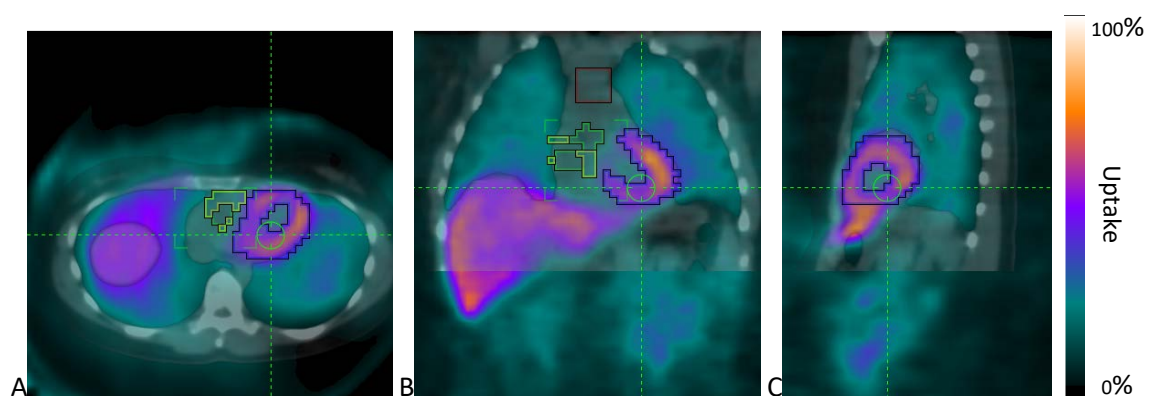


Abbildung 14 Beispiel einer SPECT/CT ^{123}I -MIBG NAC in axialer (A), koronarer (B) und sagittaler (C) Schnittebene mit linksventrikulärer (blau), rechtsventrikulärer (gelb) und mediastinaler (rot) VOI, Threshold 30-100%

Neben den Mittelwerten der links- und rechtsventrikulären MIBG-Aufnahme wurden zusätzlich die Standardabweichungen der Mittelwerte des myokardialen Traceruptakes bestimmt, um einen Eindruck über die myokardiale Verteilung der Traceraufnahme zu erhalten. Eine niedrige Standardabweichung der Mittelwerte des myokardialen Traceruptakes wurde als homogener MIBG-Uptake im Myokard interpretiert.

3.2.5 Interobservervariabilität

Da bei der Umzeichnung der myokardialen Aktivität und der Platzierung der mediastinalen ROI/VOI sowohl in den planaren als auch in den SPECT-Aufnahmen die korrekte Platzierung visuell verifiziert wurde, wurden die Auswertungen jeweils von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt.

3.3 MUGA

3.3.1 Geräte und verwendete Materialien

Die Radionuklidventrikulographie wurde an einer Prism 3000 XP (Philips, früher Picker, Cleveland, OH), einem Dreikopfkamerasystem mit niederenergetischem hochauflösendem Parallellochkollimator durchgeführt. Die Position der Kameraköpfe wurde auf einen Winkel von 120° eingestellt und ein symmetrisches 20%iges Energiefenster um den bei 140keV gelegenen Energiepeak gewählt. Die Rotation der Kamera erfolgte mit 20 Rotationsschritten pro Kopf um 360°. Dabei betrug die Zeit pro Rotationsprojektion 60sec. Um EKG-gegate Aufnahmen zu erhalten wurde wie an der Symbia (s. 3.2.1) ein R-Wellen-Detektor, der zwölf Emission Frames pro Herzzyklus akquirierte, verwendet.

3.3.2 Durchführung

Den Patienten wurde für die Untersuchung 1-3ml Blut entnommen, das mittels EDTA (Ethylendiamintetraacetat) oder Acid-Citrat-Dextrose Stabilisatorlösung antikoaguliert wurde. Die im Blut enthaltenen Erythrozyten wurden mithilfe des UltraTag RBC Kit (Mallinckrodt Pharmaceuticals, Dublin, Ireland) radioaktiv markiert. Zu Beginn des Markierungsvorgangs, der hier zusammenfassend beschrieben wird, wurden dem entnommenen Blut Zinn(II)-Ionen zugefügt, die teilweise durch die Erythrozytenmembran nach intrazellulär diffundieren konnten. Die extrazellulär verbliebenen Zinn(II)-Ionen wurden, nachdem sie durch eine Substratmischung (Zitronensäure, Natriumcitrat und Dextrose) isoliert wurden, durch die Zugabe von Natriumhypochlorid oxidiert. Anschließend wurden 800MBq Natrium ^{99m}Tc-Technetium-Pertechnetat beigegeben, welches ebenfalls durch die Erythrozytenmembran diffundierte und intrazellulär durch die Reduktion einer Redoxreaktion mit den Zinn(II)-Ionen an der Rückdiffusion gehindert wurde. Nach einer etwa 20-minütigen Inkubationszeit war die Markierung der Erythrozyten mit ^{99m}Tc-Pertechnetat abgeschlossen (Fachinformation für das UltraTag RBC Kit for the preparation of Technetium TC 99m – Labelled Red Blood).

Mindestens 30min bevor den Patienten die autologen an Technetium gekoppelten Erythrozyten reinjiziert wurden, erhielten Sie 20-30 Tropfen Irenat, das neben dem Schutz der Schilddrüse auch die Aufnahme von Technetium in die Magenschleimhaut verhinderte[114]. Anschließend wurden die EKG-Elektroden angelegt und der Patient wurde 20min nach Applikation des Radiopharmazeutikums in Rückenlage an der Kamera positioniert. Nun erfolgte über 600 Sekunden die Anfertigung der EKG-getriggerten Aufnahmen. Die Strahlenbelastung pro Patient belief sich auf ungefähr 5mSv.

3.3.3 Auswertung

Die EKG-getriggerten Aufnahmen wurden mit dem Programm QBS 2013 (Quantitative Blood Pool SPECT, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) geöffnet und von diesem mittels einer Oberflächengradientenmethode ausgewertet. So konnten automatisch mittels bestimmter Algorithmen des Programmes kardiale von extrakardialen Strukturen abgegrenzt sowie rechts- und linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktionen seitengetrennt kalkuliert werden. Falls die Unterscheidung und Abgrenzung des rechten und linken Ventrikels mittels des automatischen Algorithmus nicht zufriedenstellend war, wurde die Identifizierung der beiden Ventrikel zusätzlich manuell unterstützt und angepasst[115].

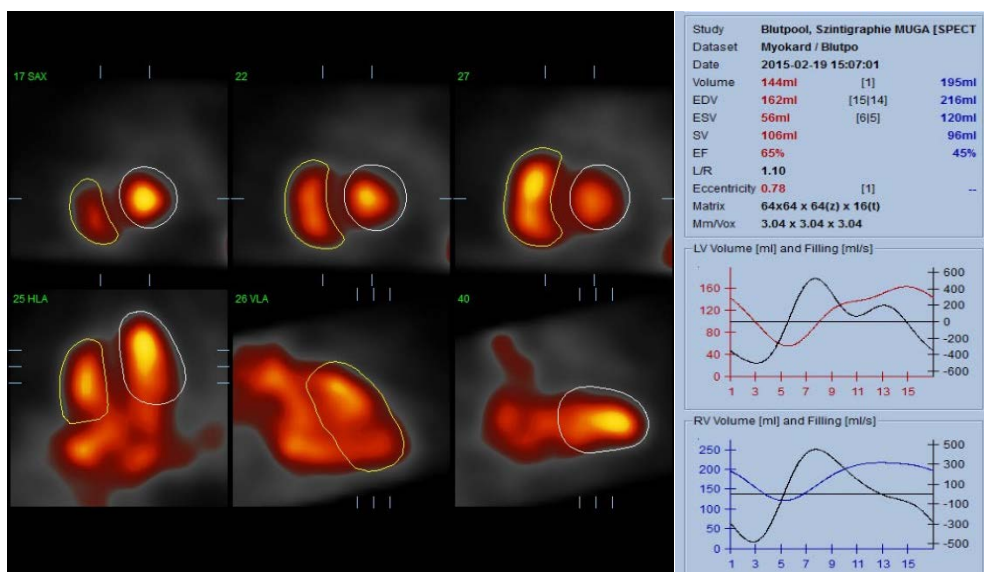


Abbildung 15 Beispiel einer MUGA Auswertung des rechten (gelb umrandet) und linken (weiß umrandet) Ventrikels mit QBS 2012 (SAX: sagittale Achse, HLA: horizontale Längsachse, VLA: vertikale Längsachse)

Nach visueller Überprüfung und gegebenenfalls Anpassung des automatisch erkannten linken und rechten Ventrikels wurden schließlich folgende Berechnungsparameter für beide Ventrikel übernommen: Ejection Fraction (EF), Endsystolisches Volumen (ESV), Enddiastolisches Volumen (EDV).

Parameter	Männer	Frauen
LVEF (in %)	64 ± 8	65 ± 9
LVEDV (in ml)	130 ± 33	96 ± 31
LVESV (in ml)	48 ± 19	35 ± 18
RVEF (in %)	50 ± 10	52 ± 12
RVEDV (in ml)	159 ± 35	122 ± 32
RVESV (in ml)	81 ± 16	59 ± 23

Tabelle 4 Referenzwerte der Radionuklidventrikulographie mittels QBS[116]

3.4 Kardiologische Untersuchungen

Die kardiologischen Untersuchungen wurden von den jeweils diensthabenden Ärzten der kardiologischen Klinik und Poliklinik (Med I), die genetischen Untersuchungen von Ärzten der Spezialambulanz für Herzgenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome und plötzlichen Herztod im Klinikum Großhadern der LMU durchgeführt. Alle kardiologischen und genetischen Untersuchungen fanden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik und nicht speziell für das Studienvorhaben statt.

3.4.1 Genetische Untersuchung

Für die genetische Untersuchung wurde Patienten 1ml Blut, welches durch EDTA ungerinnbar gemacht wurde, entnommen. Dieses EDTA-Blut wurde am Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen in Martinsried durch Isolation der genomischen Desoxyribonukleinsäure (DNA) auf die drei am häufigsten betroffenen ARVC/D-Gene PKP2, DSP, DSG2 untersucht. Die Bestätigung einer erkannten Mutation erfolgte durch eine zweite Sequenzierung eines unabhängigen DNA-Isolats. Zusätzlich wurde eine Deletions-/Duplikationsdiagnostik mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) durchgeführt. Neben dieser routinemäßigen molekulargenetischen Analyse, durch welche in 50-60% der betroffenen Patienten Mutationen nachweisbar sind, wurden bei entsprechendem Verdacht weitere Gene durch Speziallabore untersucht[21]. Der Bearbeitungszeitraum für eine molekulargenetische Untersuchung betrug in etwa drei bis sechs Wochen[117].

3.4.2 Blutentnahme

Für die Laboruntersuchung wurde allen Patienten Blut entnommen. Die Blutproben wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München untersucht. Neben einem kleinen Blutbild wurden die Serumelektrolyte sowie die Gerinnungsfaktoren bestimmt. Von besonderem Interesse war das n-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), das durch Spaltung des inaktiven Vorläuferproteins neben Brain Natriuretic Peptide (BNP) entsteht. Die Normwerte für ProBNP sind sowohl alters- als auch geschlechtsabhängig und gelten als diagnostische Marker der Herzinsuffizienz.

	Geschlecht	Alter	Referenzwerte in pg/ml
proBNP	männlich	18 Jahre - 44 Jahre	≤ 62,9
		44 Jahre - 54 Jahre	≤ 83,9
		54 Jahre - 64 Jahre	≤ 161,0
		64 Jahre - 74 Jahre	≤ 241,0
		Ab 74 Jahre	≤ 486,0
	weiblich	18 Jahre - 44 Jahre	≤ 116,0
		44 Jahre - 54 Jahre	≤ 169,0
		54 Jahre - 64 Jahre	≤ 247,0
		64 Jahre - 74 Jahre	≤ 285,0
		Ab 74 Jahre	≤ 738,0

Tabelle 5 Referenzwerte für proBNP

3.4.3 EKG

Die Ableitung des EKG erfolgte mit einem DICOM fähigen 12-Kanal-EKG, Decapus II (Mortara Instrument, Wisconsin, USA) am liegenden Patienten. Bei der standardmäßigen Analyse des EKG wurde besonders auf potenzielle ARVC/D-typische elektrokardiographische Veränderungen, Zeichen einer Herzinsuffizienz und das Auftreten rhythmischer Besonderheiten geachtet.

3.4.4 Transthorakale Echokardiographie

Die Untersuchung wurde mit einem Acuson X300 Ultraschallsystem (Siemens, USA) durchgeführt und erfolgte in Linksseitenlage. Die Ergebnisse wurden im Standard DICOM-Format dokumentiert. Bei der TTE stand neben der Beurteilung der für die Diagnose der ARVC/D notwendigen Parameter, die Erhebung folgender Messgrößen, die in apikalen und parasternalen Standardschnitten erfolgte, im Vordergrund: LVEF (left ventricular ejection fraction), TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion).

Parameter	Referenzwerte
LVEF (in %)	≥ 60
TAPSE (in mm)	≥ 25

Tabelle 6 Referenzwerte für relevante Parameter der TTE

3.4.5 ICD-Kontrolle

Die ICD-Kontrolle wurde mit einem jeweils zum implantierten ICD passenden Gerät durchgeführt. Hierbei wurde der Speicher des Gerätes auf Ereignisse und adäquate ICD-Therapien seit der letzten Kontrolle überprüft und anschließend in der Computerdatenbank MediConnect Version 2.6.0.131 (Fleischhacker GmbH & Co. KG, Schwerte, Deutschland) dokumentiert.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA, released 2013). Für alle Tests galt ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant, ein p-Wert $<0,01$ als hoch signifikant. Werte quantitativer Größen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die erhobenen Parameter wurden mittels Kolmogorov-Smirnow-Test auf Normalverteilung getestet.

Zur Überprüfung der Inter- und Intraobservervariabilität wurde ein jeweils doppelter Datensatz miteinander korreliert, wobei für normalverteilte Parameter der Pearson und für nicht parametrische Werte der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient gewählt wurde, und anschließend die Intraklassenreliabilität bestimmt. Hierfür wurde das ICC(3,1)-Modell (two-way-mixed model, single measure) nach Shrout und Fleiss[118] verwendet.

Zur Überprüfung der Notwendigkeit einer Schwächungskorrektur des SPECT/CTs wurden schwächungskorrigierte und nicht-schwächungskorrigierte Daten mittels Bland-Altman-Verfahren korreliert.

Um Vergleiche zwischen den Patientenkollektiven zu ermöglichen, wurde für parametrische normalverteilte Daten ein T-Test bei unabhängigen Stichproben, bei nicht normalverteilten Parametern der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur graphischen Darstellung über den Lagebereich und die Verteilung der Daten wurden Boxplots generiert. Um den optimalen Grenzwert zur Unterscheidung der Gruppen zu erhalten, wurden die Ergebnisse anschließend mit einer Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analyse dargestellt. Die Cut-off-Werte der ROC-Analysen entstanden aus Berechnungen mithilfe des Youden-Index.

Zusätzlich wurden die Kollektive hinsichtlich eines festgelegten kombinierten Endpunktes per Kaplan-Meier Kurve betrachtet und Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Outcomes mit Hilfe des Log-Rank Tests evaluiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Kollektivcharakteristika

Über einen Zeitraum von 65 Monaten wurden 45 Patienten in die Studie eingeschlossen und mittels ^{123}I -MIBG Szintigraphie untersucht. Darunter befanden sich 24 Patienten, die die Diagnose einer ARVC/D erhielten, 13 mit idiopathischem Kammerflimmern und acht Patienten, bei denen im Verlauf eine Laminopathie nachgewiesen wurde. Aus dieser Studienpopulation wurden drei Kollektive erstellt und miteinander verglichen. Zum einen ein ARVC/D-Kollektiv, in dem sich Patienten mit einer phänotypisch vorhandenen ARVC/D befanden. Diese Gruppe umfasste 20 Personen (16 Männer und vier Frauen). Zum anderen eine Gruppe, die die 13 IvF-Patienten enthielt (sieben Männer und sechs Frauen) und drittens ein Kontrollkollektiv, das soweit möglich ein Normalkollektiv repräsentieren sollte (gesunde Probanden ohne klinische Indikation für eine nuklearmedizinische Untersuchung konnten aus ethischen Gründen nicht eingeschlossen werden). Hierfür wurden aus der Studienpopulation Patienten ausgewählt, die retrospektiv für die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter nach den von Bondt et al. publizierten Referenzwerten Normwerte aufwiesen[116]. Die Kontrollgruppe bestand aus sechs Patienten (vier Männer, zwei Frauen), von denen zwei nur Mutationsträger einer ARVC/D waren und vier lediglich den Genotyp einer Laminopathie aufwiesen.

Sechs der 45 untersuchten Patienten wurden nicht in die gruppenspezifischen Auswertungen miteinbezogen, da diese keinem der drei Kollektive eindeutig zugeordnet werden konnten. Somit ging die volle Patientenzahl von 45 Untersuchten nur in die Auswertungen bzgl. der Reliabilität der von uns erhobenen Traceraufnahme ein, da hierbei lediglich die Methodik und nicht das Patientenergebnis an sich relevant war.

Parameter	Referenzwerte
Phänotyp	keiner
LVEF (in %)	≥ 55
RVEF (in %)	≥ 40
H/M Ratio planar	$\geq 1,6$
Ereignisse	keine

Tabelle 7 Auswahlkriterien des Kontrollkollektivs[116]

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag das Durchschnittsalter in der ARVC/D-Gruppe bei $51,5 \pm 15,8$ Jahren, in der IvF-Gruppe bei $48,0 \pm 13,7$ Jahren und im Kontrollkollektiv bei $43,2 \pm 9,3$ Jahren.

Bei 31 der 39 Patienten (davon 17 ARVC/D-Patienten, zehn IvF-Betroffene und bei vier Patienten des Kontrollkollektivs) wurde neben der Szintigraphie eine Ruhe-Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie durchgeführt.

Über einen Follow-up Zeitraum von durchschnittlich $2,1 \pm 1,6$ Jahren erreichten 17 der 39 Patienten (zwölf ARVC/D und fünf IvF) einen kombinierten Endpunkt. Dieser setzte sich aus einem adäquaten Ereignis im ICD-Speicher, kardialer Hospitalisierung und Tod zusammen. Der Endpunkt wurde erreicht, wenn eines der Ereignisse oder eine beliebige Kombination dieser eintrat.

Patient	Alter bei Untersuchung ¹	Geschlecht	proBNP ²	TAPSE ³	Genetik	Art des Ereignisses	Zeit bis Endpunkt ⁴	Time of Follow-UP ⁴
ARVC/D-Kollektiv								
1	72	m	702				44	45
2	52	m	54	27	DSP	ATP ⁶	28	36
3	34	f	92	26	PKP2	ATP ⁶	12	55
4	30	m	569	14	PKP2		32	32
5	45	m	1248	12	neg.	ATP ⁶	32	42
6	30	m	257	21	neg.	Schock	13	28
7	70	m	132	28	MYH7		48	48
8	70	m	4065		neg.	Tod	1	1
9	48	m	64		neg.	Schock	63	66
10	37	f	183	28	neg.		23	23
11	57	f	155	25	neg.	Hospitalisat.	4	20
12	74	m	74		neg.		27	27
13	47	m	82	37	PKP2		0	0
14	43	m	130		PKP2	Hospitalisat.	37	42
15	42	f	558	23	neg.	ATP ⁶	2	11
16	44	m	84		PKP2	ATP ⁶	0	1
17	71	m	1499		neg.	ATP ⁶	18	62
18	77	m	1071	21		Hospitalisat.	10	16
19	28	m	2068	12			5	5
20	58	m					1	1
IvF-Kollektiv								
21	35	f	145	35			41	41
22	70	m	275				36	36
23	49	m	114	24			0	0
24	68	m	181		neg.	Burst	13	63
25	49	m	57	30		Hospitalisat.	11	2
26	51	f	95	25	neg.	Schock	31	32
27	30	m	27		neg.	Schock	18	43
28	38	m	10				21	21
29	70	f	201	33			31	31
30	52	f				Hospitalisat.	30	37
31	30	f	315	26	neg.		30	30
32	37	f	50	23			5	5
33	45	m	96				0	0
Kontrollkollektiv								
34	43	f	57		Lamin		21	21
35	40	m	39	32	Lamin		25	25
36	50	m	38	34	Lamin		22	22
37	40	m	31		Lamin		0	0
38	58	f	441	29	DSP		31	31
39	28	m	23		DSP		27	27

Tabelle 8 Baseline-Tabelle, klinische Angaben (¹: Alter in Jahren, ²: in pg/ml, ³: in ml, ⁴: Zeit in Monaten, ⁶: antitachykardes Pacing)

Planare Szintigraphie		SPECT/CT		MUGA					
Patient	H/M Ratio	LV/M Ratio	RV/M Ratio	LVEF ⁵	LVESV ³	LVEDV ³	RVEF ⁵	RVESV ³	RVEDV ³
ARVC/D-Kollektiv									
1	1,17	2,84	1,56						
2	1,71	2,86	2,40	51	90	183	42	124	212
3		2,48	1,78	56	62	142	11	214	241
4	1,55	2,47	1,45						
5	1,40	2,24	1,13	18	297	362	9	604	664
6	1,51	1,93	1,25	66	52	151	14	424	494
7	1,51	1,93	1,66						
8	0,97	1,62	1,47	32	189	278	8	276	300
9	1,60	2,92	1,48	68	37	117	15	176	206
10	2,06	3,10	1,85	73	5	20	21	376	475
11	1,52	2,53	1,77	53	40	86	12	236	269
12	1,39	2,30	1,77	61	50	128	33	134	200
13	1,84	2,83	1,81	76	42	173	42	122	212
14	2,02	3,14	1,72	75	22	88	13	279	321
15	1,42	2,06	1,79	45	91	166	35	113	175
16	1,38	2,13	1,30	51	51	104	56	415	393
17	1,67	2,56	2,20	47	53	100	30	124	176
18	1,39	1,72	1,57	63	47	125	20	336	422
19	1,09	1,44	0,87	14	674	780	24	322	422
20	1,65	2,42	1,73	60	60	152	33	137	204
IvF-Kollektiv									
21	1,83	2,56	1,81	60	57	143	34	105	160
22	1,43	2,78	2,27	81	31	162	17	331	397
23	1,72	2,92	2,28	69	44	139	39	147	239
24	1,82	4,05	2,60	65	32	93	45	53	95
25	1,66	2,41	1,77						
26	1,54	2,13	1,59	52	77	161	34	140	241
27	1,91	2,53	1,74	40	121	199	31	165	238
28	1,42	2,14	2,34	45	83	151	27	176	243
29	1,50	2,36	1,83	60	64	159	27	151	207
30	1,44	1,76	1,85						
31	1,72	2,89	1,95	31	59	86	49	92	179
32	1,93	8,54	3,38						
33	1,30	2,09	1,29	63	67	182	40	210	349
Kontrollkollektiv									
34	1,91	3,45	2,58	59	58	142	35	101	154
35	2,10	3,25	2,13						
36	1,89	3,96	2,49	61	53	136	43	91	159
37	1,69	3,79	2,35	65	56	162	45	120	216
38	1,92	2,88	2,56	57	65	152	43	84	147
39	1,68	2,70	2,08						

Tabelle 9 Baseline-Tabelle, nuklearmedizinische Parameter (³: in ml, ⁵: in %)

4.2 Reliabilität der Ergebnisse

4.2.1 Intraobservervariabilität

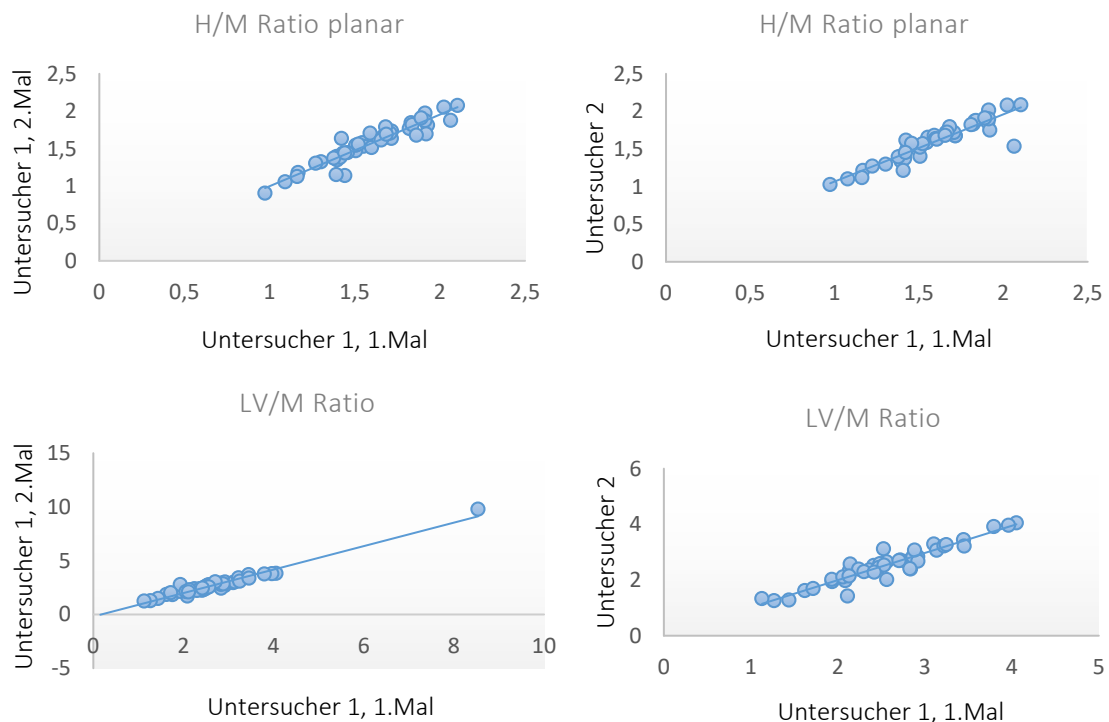
In einem Abstand von zwölf Wochen wurden die planaren und die SPECT-Aufnahmen von einem Untersucher zweimal ausgewertet, um eine Aussage über die Test-Retest Reliabilität treffen zu können.

Die Auswertungen der planaren Aufnahmen zeigten mit einem Korrelationskoeffizienten von

$r=0,94$ und einem Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) von $0,94$ eine geringe Variabilität, was eine hohe Reproduzierbarkeit implizierte. Auch für die SPECT-Bildgebung ergab sich sowohl für die LV/M Ratio mit $r=0,93$ und $ICC=0,97$ als auch für die RV/M Ratio ($r=0,86$, $ICC=0,85$) mit hohen Werten für die Korrelation und den ICC eine gute Reliabilität der Ergebnisse.

4.2.2 Interobservervariabilität

Des Weiteren wurden die Auswertungen von einem zweiten Untersucher durchgeführt. Der Vergleich zwischen den beiden Untersuchern ergab für die planaren Aufnahmen einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,92$ sowie einen ICC von $0,92$. Auch bei den SPECT-Aufnahmen zeigte sich für die Interobservervariabilität der LV/M Ratio eine hohe Reproduzierbarkeit ($r=0,93$ und $ICC=0,95$). Für den rechten Ventrikel ergaben sich mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,82$ und einem $ICC=0,83$ ähnlich wie bei der Intraobservervariabilität des rechten Ventrikels geringere Werte als bei der planaren und linksventrikulären Reproduzierbarkeit.



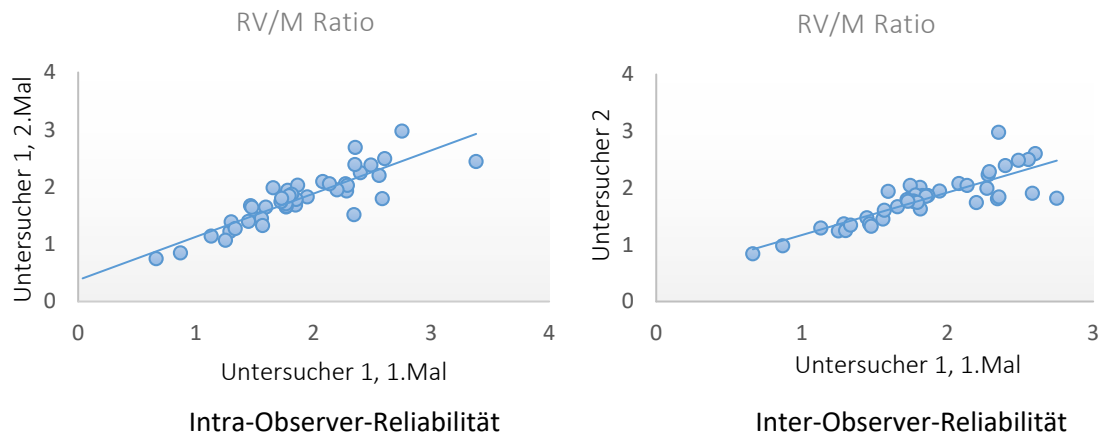


Abbildung 16 Verbildlichung der Korrelation der Intra- und Interobserverreproduzierbarkeit

4.3 Homogenität der SPECT-Daten

Als Maß der Streuung wurde zu den Werten der rechts- und linksventrikulären VOIs der SPECT-Aufnahmen, aus denen mithilfe der mediastinalen VOI die LV/M und RV/M Ratio berechnet wurde, die Standardabweichung der Werte mit erhoben. Bei den in den folgenden Auswertungen angegebenen Mittelwerten handelt es sich also um die Mittelwerte der Standardabweichung des links- und rechtsventrikulären MIBG-Uptakes. Die hier aufgeführten Standardabweichungen wurden wiederum aus den Mittelwerten der Uptake-Standardabweichungen berechnet und stellen somit die Standardabweichung der Standardabweichungen dar.

4.3.1 ARVC/D - Kontrollkollektiv

Beim Vergleich der Standardabweichungen dieser beiden Gruppen fiel ein Unterschied in der Homogenität auf. Während die ARVC/D-Gruppe im Mittel eine linksventrikuläre Standardabweichung von $45,9 \pm 20,7$ aufwies, lag diese in der Kontrollgruppe bei $71,3 \pm 31,2$. Dies stellte einen signifikanten Unterschied ($p=0,041$) dar. Etwas größer war der Unterschied bei der rechtsventrikulären Standardabweichung. Hier erwies sich die ARVC/D-Gruppe mit einem Durchschnittswert von $22,6 \pm 5,8$ statistisch signifikant ($p=0,014$) homogener als das Kontrollkollektiv mit einem ungefähr doppelt so hohen Wert von $46,6 \pm 30,5$.

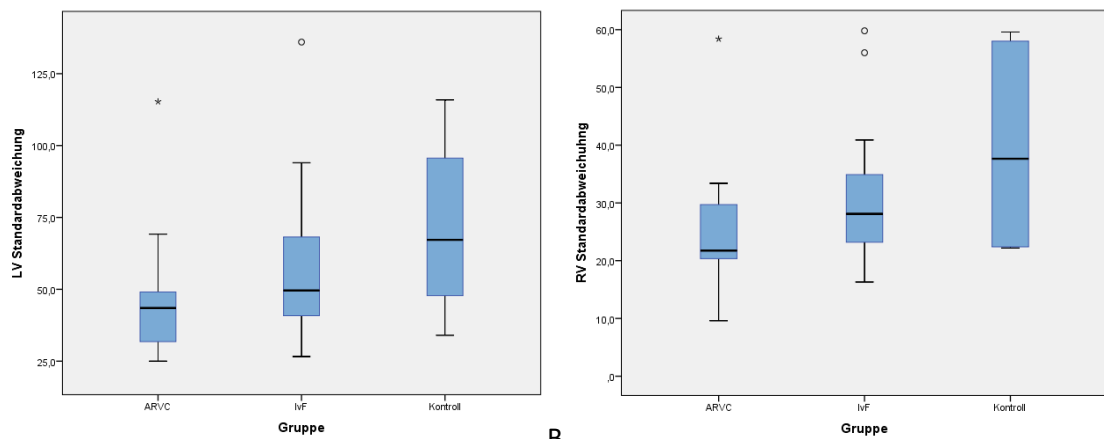


Abbildung 17 Boxplots zur Homogenität der MIBG-Aufnahme (A: linksventrikulär, B: rechtsventrikulär)

Die anschließenden ROC-Analysen unterstützten diese Ergebnisse. Die Kurve der linksventrikulären Standardabweichung zeigte eine AUC von 0,78. Der Cut-Off-Wert wurde mit einer Sensitivität von 70,0% und eine Spezifität von 83,3% bei 46,9 festgelegt. Für die rechtsventrikulären Werte ergab sich eine AUC von 0,84, wobei der Cut-Off bei 22,0 lag (Sensitivität: 60,0%, Spezifität: 100%).

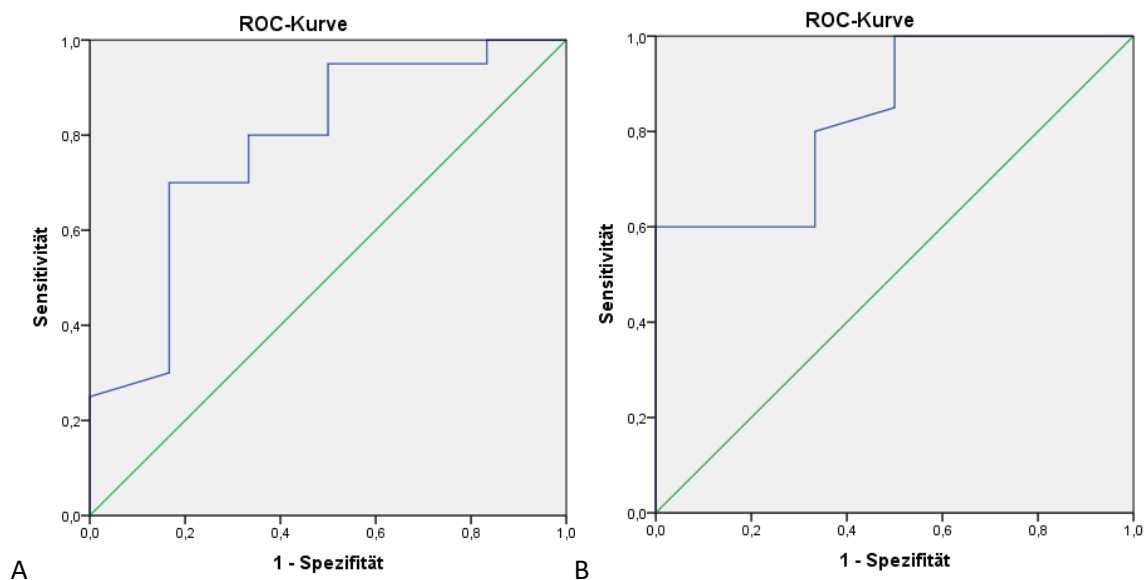


Abbildung 18: ROC-Kurven zur Homogenität, ARVC/D - Kontrollkollektiv (A: LV, B: RV)

4.3.2 IvF - Kontrollkollektiv

Unauffällig dagegen gestaltete sich der Vergleich zwischen den IvF- (LV: $60,2 \pm 30,5$; RV: $34,5 \pm 14,1$) und den Kontrollpatienten. Weder für die links- ($p=0,430$) noch für die rechtsventrikuläre ($p=0,599$) Standardabweichung ergaben sich signifikante Ergebnisse.

Innerhalb dieser beiden Gruppen verliefen die ROC-Kurven flacher als im vorherigen Vergleich mit einer linksventrikulären AUC von 0,62 (Cut-Off: 46,7; Sensitivität: 46,2%; Spezifität: 83,3%) und einer rechtsventrikulären AUC von 0,58 (Cut-Off: 43,2; Sensitivität: 76,9%; Spezifität: 50,0%)

4.3.3 ARVC/D - IvF

Hier zeigte sich das ARVC/D-Kollektiv erneut homogener, jedoch nur in Bezug auf den rechten Ventrikel (ARVC/D: $22,6 \pm 5,8$ vs. IvF: $34,5 \pm 14,1$). Mit einem p-Wert von 0,008 war der Unterschied statistisch hoch signifikant. Im Hinblick auf den linken Ventrikel unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht signifikant (ARVC/D: $45,9 \pm 20,7$ vs. IvF: $60,2 \pm 30,5$; $p=0,191$).

	ARVC/D		IvF		Kontrollkollektiv	
	LV	RV	LV	RV	LV	RV
Mittelwert	45,9	22,6	60,2	34,5	71,3	46,6
Standardabweichung	20,7	5,8	30,5	14,1	31,2	30,5
p-Wert	ARVC/D - Kontrollkollektiv		IvF - Kontrollkollektiv		ARVC/D - IvF	
	0,041	0,014	0,430	0,599	0,191	0,008

Tabelle 10: Überblick über die Homogenitätsergebnisse

So ergab sich linksventrikulär eine AUC von 0,64 (Cut-Off: 49,4: Sensitivität: 80,0%; Spezifität: 53,8%) und die rechtsventrikuläre Standardabweichung lieferte eine ROC-Kurve mit einer AUC von 0,78. Der Cut-Off konnte mit einer Sensitivität von 75,0% bei 24,3 festgelegt werden. Die Spezifität betrug dabei 84,6%.

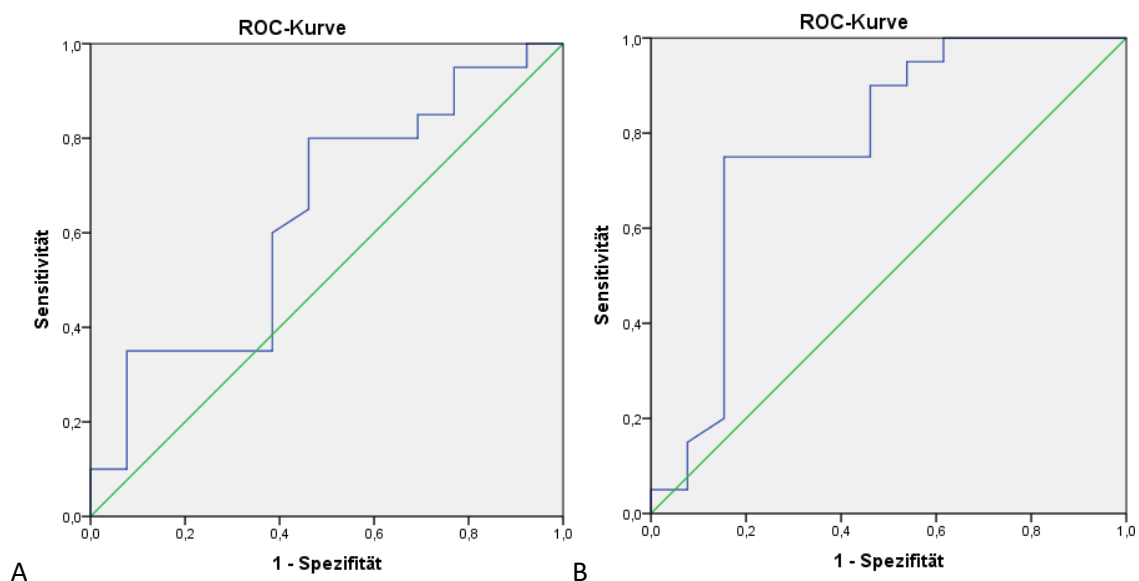


Abbildung 19: ROC-Kurven zur Homogenität, ARVC/D - IvF (A: LV, B: RV)

4.4 Ergebnisse der ¹²³I-MIBG Szintigraphie

4.4.1 Planare Aufnahmen

4.4.1.1 ARVC/D - Kontrollkollektiv

Die H/M Ratio der späten planaren Aufnahmen ergab für die ARVC/D-Gruppe im Mittel einen Wert von $1,52 \pm 0,28$ und für das Kontrollkollektiv einen Mittelwert von $1,87 \pm 0,16$. Die H/M Ratio des ARVC/D-Kollektivs ist somit signifikant ($p=0,009$) kleiner als die des Kontrollkollektivs.

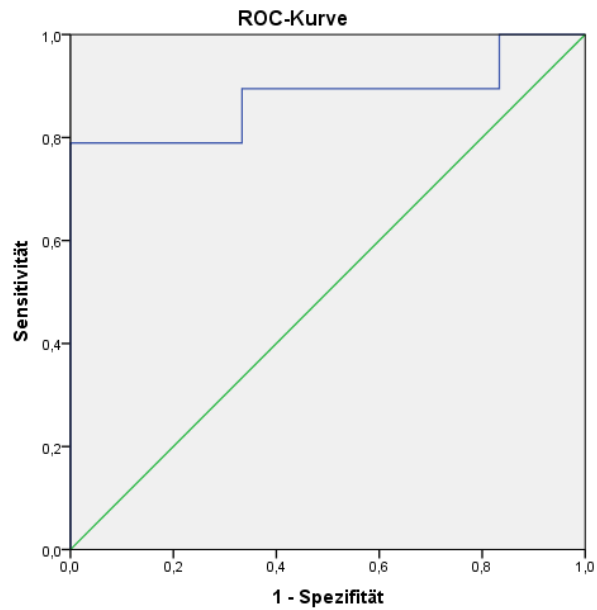


Abbildung 8 ROC-Kurve der späten H/M Ratio planar, ARVC/D - Kontrollkollektiv

Mittels ROC-Analyse konnte der optimale Grenzwert zur Differenzierung der beiden Gruppen bezüglich der späten H/M Ratio mit einer Sensitivität von 78,9% und einer Spezifität von 100% bei 1,67 festgelegt werden, wobei die AUC 0,87 betrug.

4.4.1.2 IvF – Kontrollkollektiv

Beim Vergleich der späten planaren H/M Ratio zwischen der IvF- und der Kontrollgruppe ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,027$), da der Mittelwert der IvF-Gruppe bei $1,63 \pm 0,21$ lag und der der Kontrollgruppe bei $1,87 \pm 0,16$.

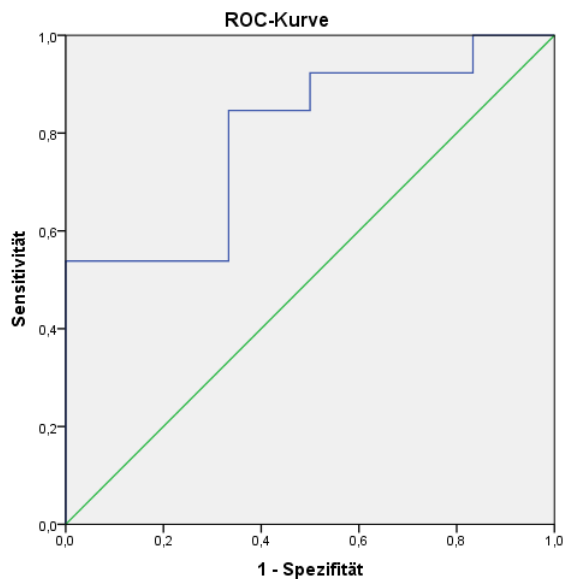


Abbildung 20 ROC-Kurve der späten H/M Ratio planar, IvF – Kontrollkollektiv

Auch bei diesem Vergleich zeigte die ROC-Analyse den optimalen Grenzwert bei 1,67. Allerdings lag die Sensitivität bei 100%iger Spezifität nur bei 53,8%, während die AUC bei 0,80 lag.

	ARVC/D	IvF	Kontrollkollektiv
Mittelwert	1,52	1,63	1,87
Standardabweichung	0,28	0,21	0,16

Tabelle 11 H/M Ratio planar spät

4.4.1.3 ARVC/D - IvF

Zwischen ARVC/D- ($1,52 \pm 0,28$) und IvF- ($1,63 \pm 0,21$) Patienten allerdings zeigte sich bezüglich der späten planaren H/M Ratio kein signifikanter Unterschied ($p=0,218$).

Der Cut-Off bestimmte sich bei 1,42, hierbei lag die Sensitivität bei 42,1% und die Spezifität bei 92,3%. Die AUC betrug 0,64.

	ARVC/D - Kontrollkollektiv	IvF - Kontrollkollektiv	ARVC/D - IvF
p-Wert	0,009	0,027	0,218
Cut-Off	1,67	1,67	1,42
Spezifität	100%	100%	92,3%
Sensitivität	78,9%	53,8%	42,1%
AUC	0,87	0,80	0,64

Tabelle 12 Überblick der Ergebnisse H/M Ratio planar spät

4.4.2 Schwächungskorrigierte SPECT/CT-Daten

4.4.2.1 ARVC/D – Kontrollkollektiv

Die LV/M Ratio betrug in der ARVC/D-Gruppe im Mittel $2,38 \pm 0,49$. Mit Werten von $3,34 \pm 0,50$ in der Kontrollgruppe unterschieden sich die beiden Kollektive hoch signifikant ($p=0,002$). Auch hinsichtlich der RV/M Ratio ergaben sich hoch signifikante Unterschiede bei einem p-Wert von 0,001. Während ARVC/D-Patienten durchschnittlich eine RV/M Ratio von $1,63 \pm 0,35$ aufwiesen, lag die der Kontrollpatienten bei $2,37 \pm 0,22$.

Bei einer Sensitivität von 70,0% und einer Spezifität von 100% ergab die ROC-Analyse für die LV/M Ratio mit einer AUC von 0,93 den optimalen Cut-Off-Wert bei 2,63. Die RV/M Ratio erreichte bei einem Wert von 1,97 eine Sensitivität von 90,0% und eine Spezifität von 100%, wobei die AUC in dieser Analyse bei 0,96 lag.

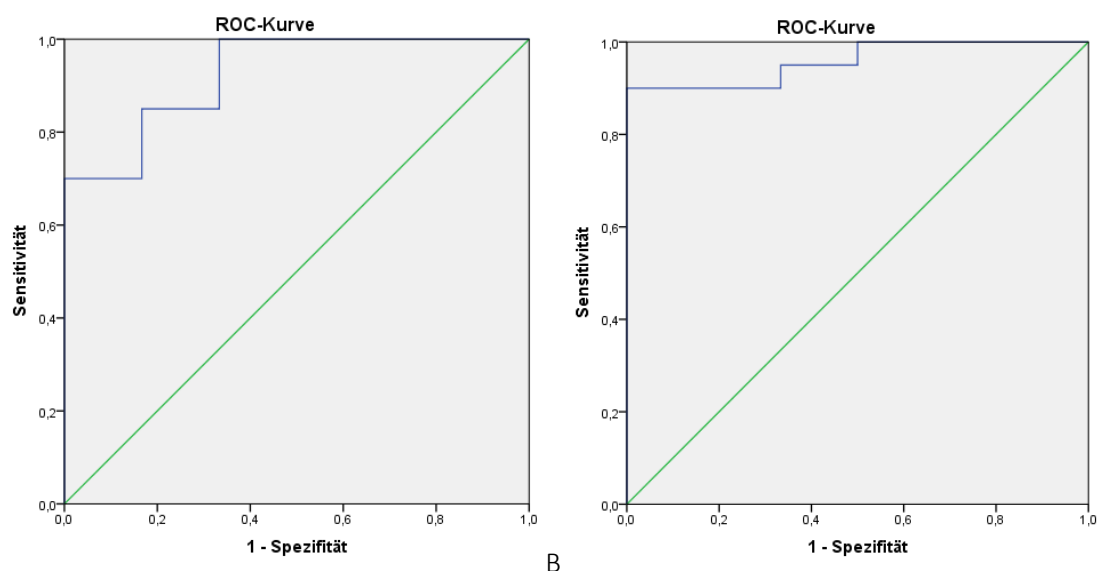


Abbildung 21 ROC-Kurve der LV/M Ratio (A) und der RV/M Ratio (B), ARVC/D - Kontrollkollektiv

4.4.2.2 IvF - Kontrollkollektiv

Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen gab es weder im Hinblick auf die LV/M Ratio ($p=0,054$) noch auf die RV/M Ratio ($p=0,066$). Die Mittelwerte für die IvF-Gruppe lagen bei $3,01 \pm 1,75$ für die LV/M Ratio und $2,05 \pm 0,53$ für die RV/M Ratio. Dennoch zeigte sich somit zumindest eine Tendenz zu niedrigeren Werten in der IvF-Gruppe, die nur grenzwertig nicht auf dem 5%-Niveau signifikant waren.

Mittelwert \pm Standardabweichung	ARVC/D	IvF	Kontrollkollektiv
LV/M Ratio	$2,38 \pm 0,49$	$3,01 \pm 1,75$	$3,34 \pm 0,50$
RV/M Ratio	$1,63 \pm 0,35$	$2,05 \pm 0,53$	$2,37 \pm 0,22$

Tabelle 13: Überblick über die Ergebnisse der LV/M und RV/M Ratios

Mit einer AUC von 0,78 ergab die ROC-Analyse einen 100% spezifischen und 61,5% sensitiven LV/M Ratio Wert von 2,63, wobei die RV/M Ratio mit dergleichen Spezifität und Sensitivität bei 2,01 festgelegt wurde (AUC=0,77).

4.4.2.3 ARVC/D – IvF

Während sich beim Vergleich dieser beiden Gruppen hinsichtlich des linken Ventrikels kein signifikanter Unterschied ($p=0,377$) ergab, zeigte sich rechtsventrikulär erneut ein statistisch hoch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,008 (ARVC/D: $1,63 \pm 0,35$ vs. IvF: $2,05 \pm 0,53$).

Somit ergab sich für die RV/M Ratio eine ROC-Kurve mit einer AUC von 0,78. Der Cut-Off lag bei 1,80 bei einer Spezifität von 69,2% und einer Sensitivität von 80,0%. Die AUC der Analyse für die LV/M Ratio betrug 0,59 (Cut-Off: 2,07; Sensitivität: 30,0%; Spezifität: 92,3%).

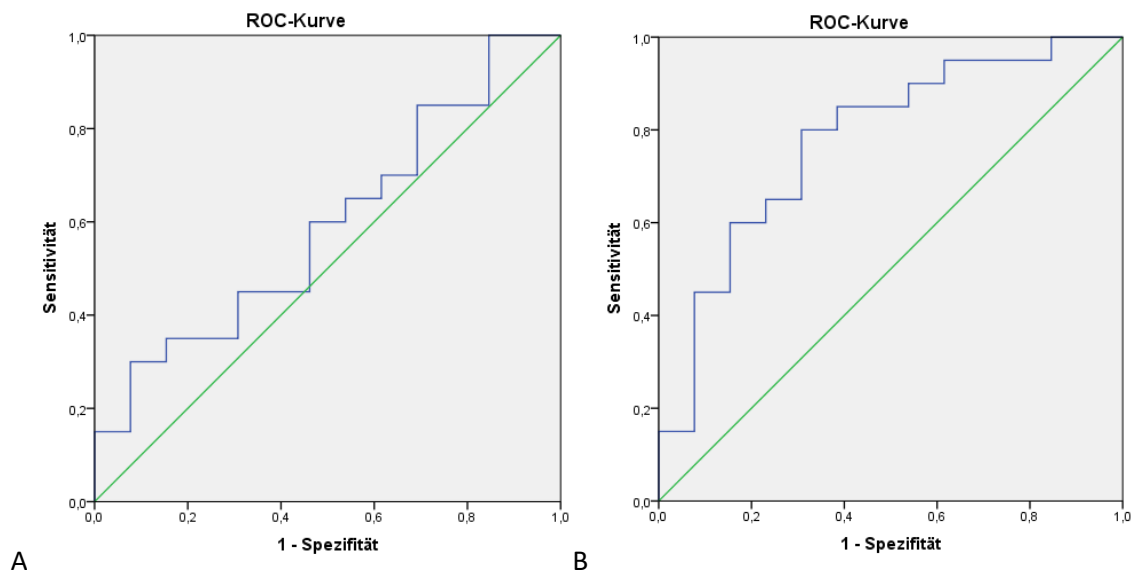


Abbildung 22 ROC-Kurve der LV/M Ratio (A) und der RV/M Ratio (B), ARVC/D – IvF

	ARVC/D - Kontrollkollektiv	IvF - Kontrollkollektiv	ARVC/D - IvF
LV/M			
p-Wert	0,002	0,054	0,377
Cut-Off	2,63	2,63	2,07
Spezifität	100%	100%	92,3%
Sensitivität	70,0%	61,5%	30,0%
AUC	0,93	0,78	0,59
RV/M			
p-Wert	0,001	0,066	0,008
Cut-Off	1,97	2,01	1,80
Spezifität	100%	100%	69,2%
Sensitivität	90,0%	61,5%	80,0%
AUC	0,96	0,77	0,78

Tabelle 14: Überblick über die Ergebnisse der LV/M und RV/M Ratios im Gruppenvergleich

4.5 Notwendigkeit der Schwächungskorrektur

4.5.1 Korrelation von AC mit NAC

Die Korrelation der schwächungskorrigierten mit den nicht-schwächungskorrigierten SPECT-Daten lieferte bezüglich der LV/M Ratio einen signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r=0,57$ ($p=0,000$).

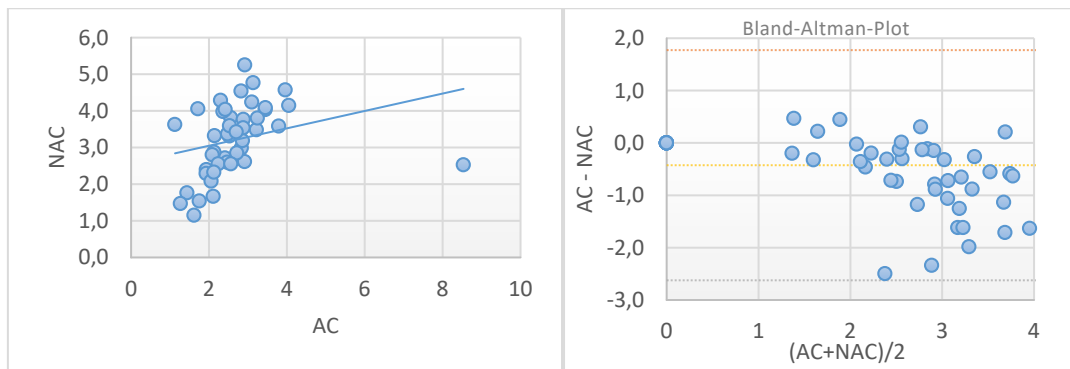


Abbildung 23 Bland-Altman LV/M Ratio AC vs. NAC

Bezüglich der RV/M Ratio korrelierten die schwächungskorrigierten mit den nicht-schwächungskorrigierten Werten signifikant mit einem geringen Korrelationskoeffizienten ($r=0,35$; $p=0,019$).

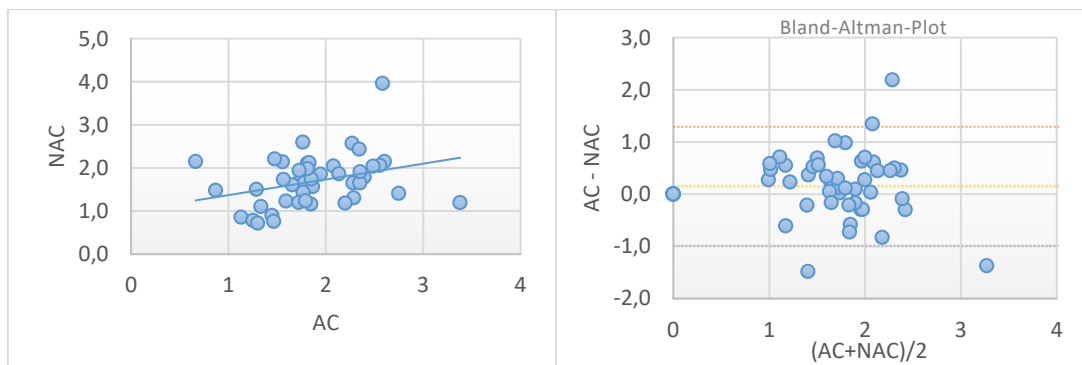


Abbildung 24 Bland-Altman RV/M Ratio AC vs. NAC

4.5.2 Nicht-schwächungskorrigierte SPECT-Daten

4.5.2.1 ARVC/D - Kontrollkollektiv

Die ROC-Analysen der nicht-schwächungskorrigierten Daten zeigten erkennbar flacher verlaufende Kurven als die der schwächungskorrigierten SPECT-Daten. Für die LV/M Ratio ergab sich eine AUC von 0,67. Mit einer Sensitivität von 60,0% bei einer 100%igen Spezifität konnte der optimale Cut-Off bei 3,39 detektiert werden. Beim Versuch den Cut-Off an den LV/M Ratio Grenzwert der schwächungskorrigierten Ergebnisse anzupassen, sank die Sensitivität auf 40-45% ab. Mit einem p-Wert von 0,195 unterschieden sich die beiden Kollektive bei Mittelwerten von $3,20 \pm 1,11$ (ARVC/D) und $3,83 \pm 0,42$ (Kontrollkollektiv) nicht statistisch signifikant.

Anders im Hinblick auf den rechten Ventrikel. Mit Durchschnittswerten von $1,50 \pm 0,54$ bei den ARVC/D-Patienten und $2,27 \pm 0,84$ in der Kontrollgruppe lag der p-Wert bei 0,012 und war somit signifikant. Die Kurve der nicht-schwächungskorrigierten RV/M Ratio verlief mit einer AUC von 0,81. Der optimale Cut-Off betrug 1,82 (Sensitivität: 75,0%, Spezifität: 83,3%). Bei einem an die schwächungskorrigierten Ergebnisse angepassten Cut-Off von 1,96 lag die Sensitivität bei 80,0% und die Spezifität bei 66,7%.

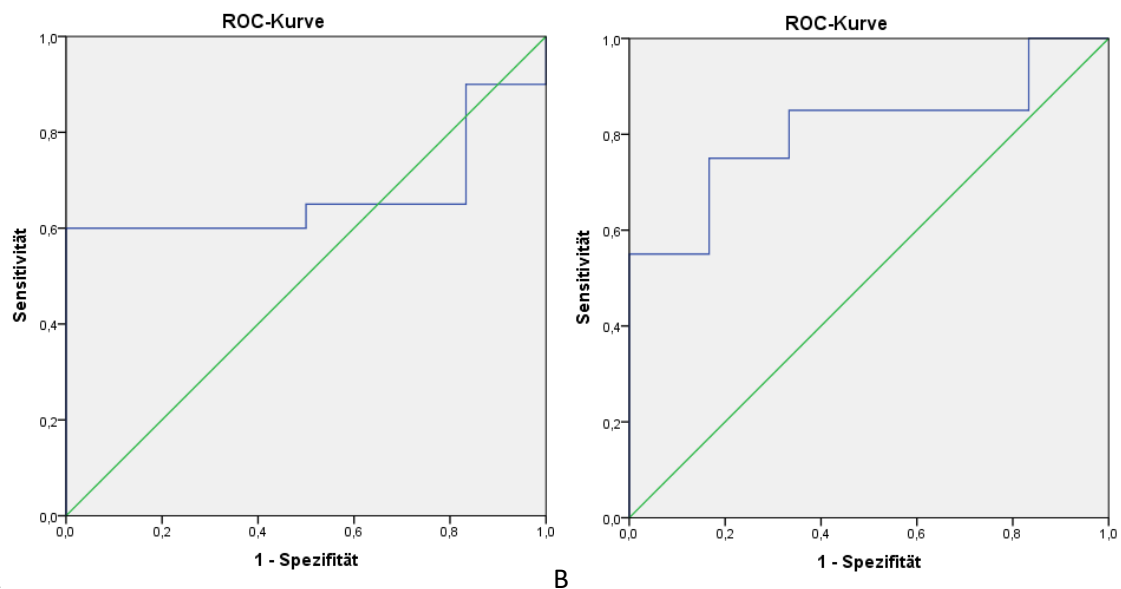


Abbildung 25: ROC-Kurve der NAC LV/M Ratio (A) und der NAC RV/M Ratio (B), ARVC/D - Kontrollkollektiv

4.5.2.2 IvF - Kontrollkollektiv

Beim Vergleich der IvF-Gruppe mit dem Kontrollkollektiv erschien die nicht-schwächungskorrigierte LV/M Ratio mit einem p-Wert von 0,037 statistisch signifikant, wohingegen sich rechtsventrikulär ein p-Wert von 0,122 ergab. Dementsprechend lag die AUC für die LV/M Werte mit 0,79 höher als für die RV/M Ratio mit 0,64.

4.5.2.3 ARVC/D - IvF

Die nicht-schwächungskorrigierten Mittelwerte lagen innerhalb dieses Vergleichs linksventrikulär (IvF: $3,10 \pm 0,72$; ARVC/D: $3,20 \pm 1,11$; $p=0,774$) und rechtsventrikulär (IvF: $1,78 \pm 0,47$; ARVC/D: $1,50 \pm 0,54$; $p=0,123$) sehr nah zusammen. Die AUC der ROC-Kurven ergab für die LV/M Ratio 0,49 und für die RV/M Ratio 0,64.

	ARVC/D	IvF	Kontrollkollektiv
LV/M	$3,20 \pm 1,11$	$3,10 \pm 0,72$	$3,83 \pm 0,42$
RV/M	$1,50 \pm 0,54$	$1,78 \pm 0,47$	$2,27 \pm 0,84$
	ARVC/D - Kontrollkollektiv	IvF - Kontrollkollektiv	ARVC/D - IvF
AUC LV/M	0,67	0,79	0,49
AUC RV/M	0,81	0,64	0,64
p-Wert LV/M	0,195	0,037	0,774
p-Wert RV/M	0,012	0,122	0,123

Tabelle 15 Überblick über LV/M und RV/M Ratios der nicht-schwächungskorrigierten SPECT/CT-Ergebnisse

4.6 Ergebnisse der Muga

4.6.1 ARVC/D – Kontrollkollektiv

Die Radionuklidventrikulographie lieferte folgende Ergebnisse: hinsichtlich des linksventrikulären enddiastolischen (ARVC/D: EDV=185,6 ± 171,4ml; Kontrollkollektiv: EDV=148,0 ± 11,4ml; p=0,720) und endsystolischen (ARVC/D: ESV=109,5 ± 161,3ml; Kontrollkollektiv: ESV= 58,0 ± 5,1ml; p=0,502) Volumens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Ebenso verhielt es sich mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (ARVC/D: EF=53,5 ± 18,2%; Kontrollkollektiv: EF= 60,5 ± 3,4%; p=0,460).

Die rechtsventrikulären Parameter jedoch unterschieden sich zwischen den untersuchten Gruppen signifikant. So lag das EDV in der ARVC/D-Gruppe bei 316,8 ± 140,0ml, während es in der Kontrollgruppe 169,0 ± 31,7ml betrug, was einen signifikanten p-Wert von 0,016 ergab. Das ESV unterschied sich bei einem Mittelwert von 259,5 ± 139,5ml in der ARVC/D-Gruppe und 99,0 ± 15,6ml im Kontrollkollektiv mit einem p-Wert von 0,003 hoch signifikant. Auch die rechtsventrikuläre EF stellte einen hoch signifikanten Unterschied (p=0,001) dar. Dabei betrug die RVEF der ARVC/D-Patienten 24,6 ± 13,9%, die der Kontrollpatienten 41,5 ± 4,4%.

Die entsprechenden ROC-Analysen unterstützten eine gute Differenzierung der beiden Kollektive im Hinblick auf die zuvor beschriebenen rechtsventrikulären Parameter. Wohingegen die ROC-Kurven für die linksventrikulären Parameter mit Kurvenflächen von 0,39 (LVESV) bis 0,59 (LVEF) eher flach verliefen, konnte bei einer AUC von 0,99 der Cut-Off-Wert des RVESV mit einer Sensitivität von 94,1% und einer Spezifität von 100% bei 221,0ml festgelegt werden. Auch das RVEDV zeigte bei einem Cut-Off von 167,0ml mit einer 100%igen Sensitivität und einer Spezifität von 75,0% eine AUC von 0,89. Der Cut-Off der RVEF wurde bei einer AUC von 0,90 auf 34,0% festgelegt (Sensitivität: 76,5%, Spezifität: 100%).

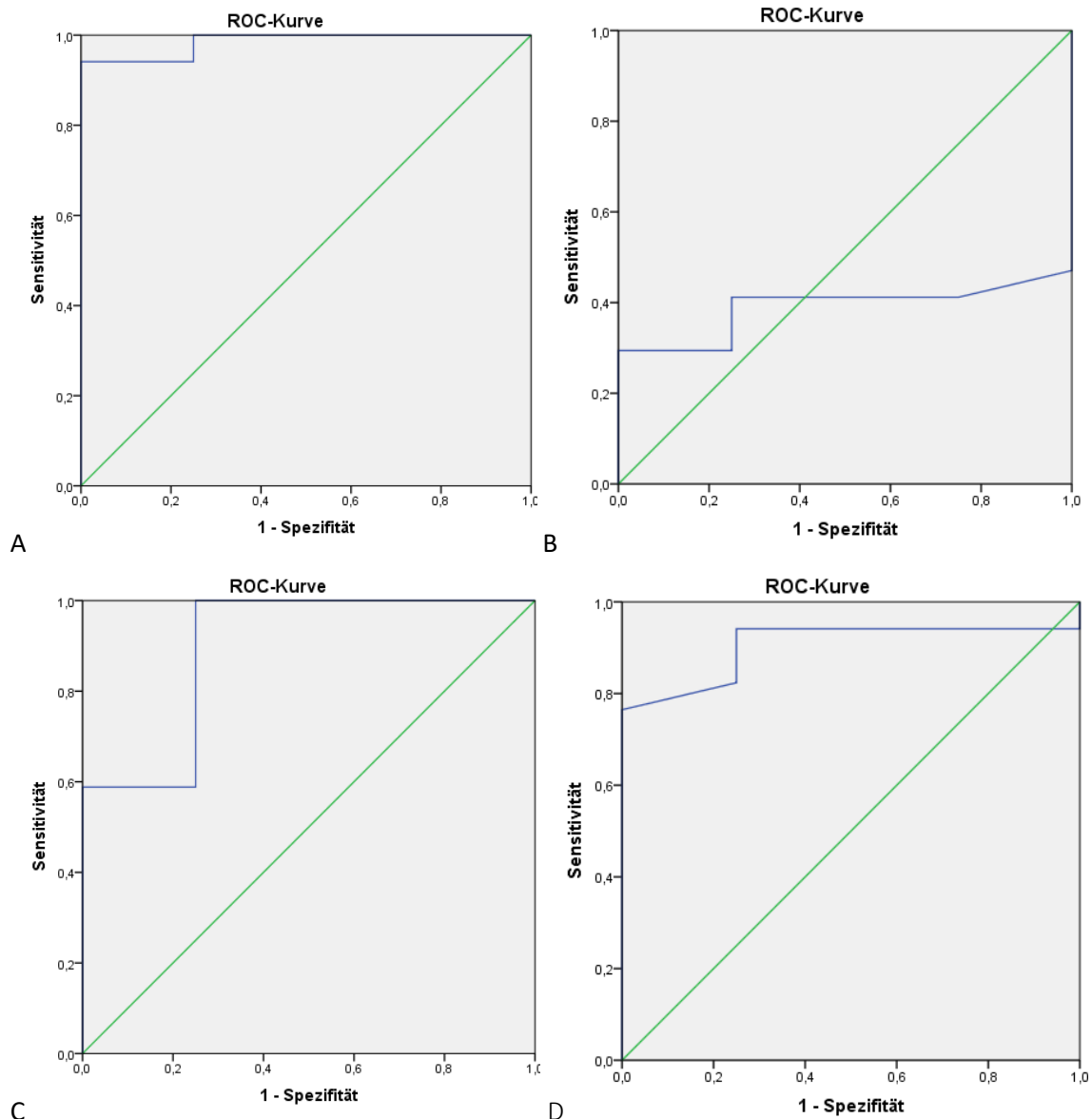


Abbildung 26: ROC Kurven der MUGA Parameter, ARVC/D - Kontrollkollektiv (A: RV ESV, B: LV ESV, C: RV EDV, D: RV EF)

4.6.2 IvF - Kontrollkollektiv

Auch in diesem Vergleich stellten sich die Unterschiede rechtsventrikulär deutlicher als linksventrikulär dar, wenngleich die Unterschiede weder links- noch rechtsventrikulär statistisch signifikant waren. RVEDV und RVESV näherten sich mit einem p-Wert von jeweils 0,066 dem Signifikanzniveau von 0,05 an. Linksventrikulär lag er bei 0,723 für das EDV und bei 0,572 für das ESV. Der Unterschied der RVEF (IvF: $34,3 \pm 9,4\%$; Kontrollkollektiv: $41,5 \pm 4,4\%$; p-Wert: 0,176) innerhalb dieser beiden Gruppen war größer als die LVEF-Differenz (IvF: $56,6 \pm 14,8\%$; Kontrollkollektiv: $60,5 \pm 3,4\%$; p-Wert: 0,619).

Parameter	ARVC/D	IvF	Kontrollkollektiv
LV EDV (in ml)	185,6 ± 171,4	147,5 ± 35,3	148,0 ± 11,4
LV ESV (in ml)	109,5 ± 161,3	63,5 ± 26,6	58,0 ± 5,1
LV EF (in %)	53,5 ± 18,2	56,6 ± 14,8	60,5 ± 3,4
RV EDV (in ml)	316,8 ± 140,0	234,8 ± 87,2	169,0 ± 31,7
RV ESV (in ml)	259,5 ± 139,5	157,0 ± 75,8	99,0 ± 15,6
RV EF (in %)	24,6 ± 13,9	34,3 ± 9,4	41,5 ± 4,4

Tabelle 16: Überblick über die MUGA Parameter

Die Analyse der ROC-Kurven ergab ein ähnliches Ergebnis wie beim Vergleich der ARVC/D-Gruppe mit der Kontrollgruppe. Erneut verliefen die Kurven der linksventrikulären Parameter flacher als die der rechtsventrikulären. Die RVEDV-Kurve ergab eine AUC von 0,83. Der Cut-Off wurde mit einer Sensitivität von 90,0% und einer Spezifität von 75,0% bei 159,5ml festgelegt. Ähnlich geschwungen zeigte die RVESV Kurve mit einem Cut-Off von 130,0ml ebenfalls eine AUC von 0,83 (Sensitivität: 70,0%, Spezifität: 100%). Die AUC der RVEF lag bei 0,76 (Cut-Off: 34,5%, Sensitivität: 60,0%, Spezifität: 100%).

4.6.3 ARVC/D – IvF

Der anschließende Vergleich der ARVC/D-Patienten mit den IvF-Patienten ergab keine signifikanten Ergebnisse und auch die ROC-Analysen gestalteten sich weniger positiv als in den vorherigen Vergleichen. Dennoch ist auch hier der rechtsventrikuläre Unterschied zwischen den beiden Kollektiven größer als der linksventrikuläre. So lag der p-Wert der RVEF (ARVC/D: 24,6 ± 13,9%; IvF: 34,3 ± 9,4%) bei 0,063 und der der LVEF (ARVC/D: 53,5 ± 18,2%; IvF: 56,6 ± 14,8%) bei 0,650. Das RVEDV zeigte einen p-Wert von 0,200, das RVESV von 0,075. Das LVEDV sowie das LVESV wiesen einen p-Wert von jeweils 0,763 auf.

Dementsprechend lieferte auch die ROC-Analyse der RVEF das beste Ergebnis innerhalb dieses Vergleichs. Mit einer AUC von 0,73 war die Kurve mit p=0,050 beinahe signifikant, wohingegen die AUC der LVEF nur bei 0,52 lag. Der Cut-Off der RVESV wurde mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 58,5% bei 212,0ml festgelegt (AUC: 0,71) und die Kurve der RVEDV wies eine AUC von 0,65 auf (Cut-Off: 256,0ml, Sensitivität: 53,0%, Spezifität: 80,0%).

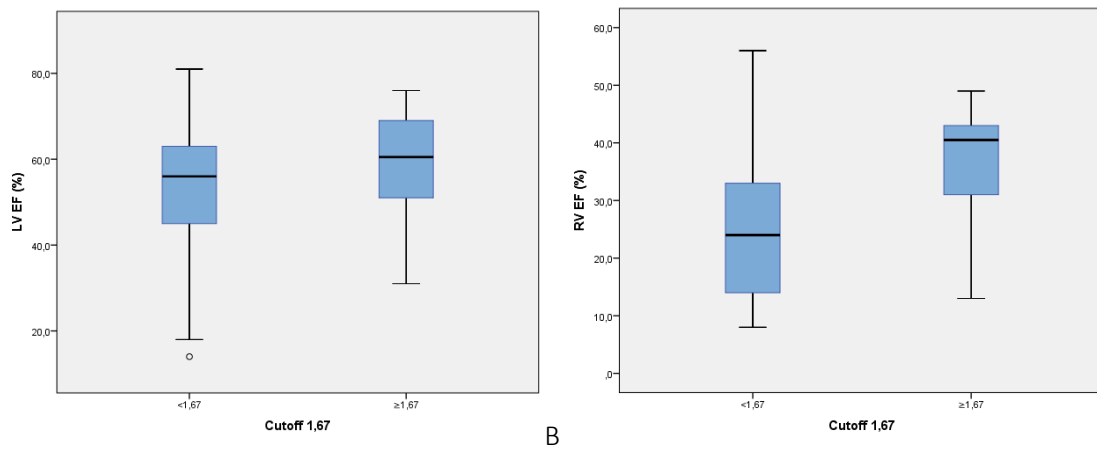
Vergleichskollektiv	LV EDV	LV ESV	LV EF	RV EDV	RV ESV	RV EF
ARVC/D – Kontrollkollektiv						
AUC	0,44	0,39	0,59	0,89	0,99	0,90
Cut-Off				167,0ml	221,0ml	34,0%
Sensitivität				100%	94,1%	76,5%
Spezifität				75,0%	100%	100%
p-Wert	0,720	0,502	0,460	0,016	0,003	0,029
IvF – Kontrollkollektiv						
AUC	0,56	0,60	0,54	0,83	0,83	0,76
Cut-Off				159,5ml	130,0ml	34,5%
Sensitivität				90,0%	70,0%	60,0%
Spezifität				75,0%	100%	100%
p-Wert	0,723	0,572	0,619	0,066	0,066	0,176
ARVC/D – IvF						
AUC	0,47	0,47	0,52	0,65	0,71	0,73
Cut-Off				256,0ml	212,0ml	25,5%
Sensitivität				53,0%	90,0%	90,0%
Spezifität				80,0%	58,5%	58,8%
p-Wert	0,763	0,763	0,650	0,200	0,075	0,063

Tabelle 17 Überblick über die Ergebnisse der ROC-Analysen der MUGA

4.7 Klinische Parameter

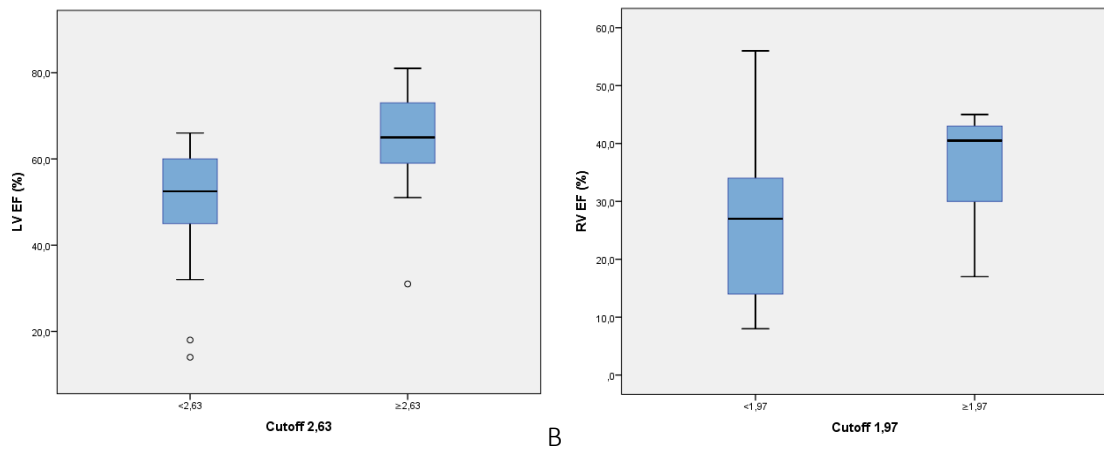
Für die 39 in die Studie eingeschlossenen Personen wurde untersucht, ob sich Unterschiede bzgl. bestimmter klinischer Parameter, nämlich LVEF, RVEF, proBNP und TAPSE zwischen Patienten mit H/M, LV/M und RV/M Ratio Werten unter- bzw. oberhalb des zuvor bestimmten Cut-Off-Wertes (s. 4.4) nachweisen ließen.

Bezüglich des von uns festgelegten Cut-Offs von 1,67 für die planare H/M Ratio ergaben sich innerhalb des Untersuchungskollektivs deutliche Unterschiede bezogen auf proBNP ($p=0,035$) sowie auf die TAPSE. Während Patienten mit einer H/M Ratio $<1,67$ im Durchschnitt ein proBNP von $593,6 \pm 969,4$ pg/ml aufwiesen, lag der Mittelwert bei einer H/M Ratio $\geq 1,67$ bei $200,5 \pm 353,1$ pg/ml. Die Unterschiede für die TAPSE (H/M Ratio $<1,67$: $22,5 \pm 6,9$ mm; H/M Ratio $\geq 1,67$: $29,5 \pm 4,8$ mm) waren mit einem p-Wert von 0,013 signifikant. Zusätzlich zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p=0,008$) für die mittels MUGA bestimmte RVEF. Diese lag in der Gruppe mit H/M Ratio Werten von unter 1,67 bei $24,4 \pm 13,0\%$ und bei Patienten mit einer H/M Ratio oberhalb des Cut-Offs bei $36,6 \pm 10,1\%$. Im Hinblick auf die linksventrikuläre EF (H/M Ratio $<1,67$: $52,2 \pm 17,4\%$; H/M Ratio $\geq 1,67$: $59,2 \pm 13,2\%$) ergab sich nur ein geringer nicht signifikanter ($p=0,227$) Unterschied.



A
Abbildung 27 Boxplot zur Veranschaulichung der Unterschiede zwischen
A: LVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der H/M Ratio von 1,67
B: RVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der H/M Ratio von 1,67

Für Patienten mit einer LV/M Ratio von unter 2,63, was in unseren ROC-Analysen der optimale Grenzwert zur Unterscheidung zwischen dem ARVC/D- und dem Kontrollkollektiv war, ergab sich im Mittel eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $49,2 \pm 15,1\%$. Diese unterschied sich hoch signifikant ($p=0,008$) vom Mittelwert mit $63,9 \pm 13,0\%$ der Patienten, die oberhalb dieses Cut-Offs lagen. Die Werte für proBNP (LV/M Ratio < 2,63: $625,1 \pm 994,3 \text{ pg/ml}$; LV/M Ratio $\geq 2,63$: $163,4 \pm 181,7 \text{ pg/ml}$; $p=0,077$) und die TAPSE (LV/M Ratio < 2,63: $23,5 \pm 7,4 \text{ mm}$; LV/M Ratio $\geq 2,63$: $28,9 \pm 4,6 \text{ mm}$; $p=0,067$) dahingegen unterschieden sich durchschnittlich bei diesem Vergleich zwar erkennbar, jedoch nicht signifikant. Ähnlich verhielt es sich rechtsventrikulär, wo der Unterschied der mittleren RVEF unter- und oberhalb des Cut-Off-Wertes der RV/M Ratio, welcher bei 1,97 lag, mit einem p-Wert von 0,048 signifikant war. Die RVEF lag in der Gruppe mit niedrigeren RV/M Ratio Werten bei $26,7 \pm 13,7\%$, wohingegen diese in der Vergleichsgruppe (RV/M Ratio $\geq 1,97$) einen Mittelwert von $36,6 \pm 9,3\%$ erreichte. Die Unterschiede bzgl. proBNP (RV/M Ratio < 1,97: $519,6 \pm 897,5 \text{ pg/ml}$; RV/M Ratio $\geq 1,97$: $216,2 \pm 405,0 \text{ pg/ml}$) waren bei dieser Untersuchung erneut signifikant ($p=0,020$). Der Vergleich der TAPSE anhand des RV/M Ratio Grenzwertes lieferte keine signifikanten Ergebnisse.



A *Abbildung 28 Boxplot zur Veranschaulichung der Unterschiede zwischen*
B *A: LVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der LV/M Ratio von 2,63*
B: RVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der RV/M Ratio von 1,97

4.8 Kaplan-Meier Kurven

Für die Analyse von Unterschieden bezüglich des Outcomes ober- bzw. unterhalb der zuvor bestimmten Grenzwerte des myokardialen MIBG-Uptakes, wurden die drei Kollektive zu einem Gesamtkollektiv vereint und das eventfreie Überleben vom Studieneintritt des Patienten bis zum entsprechenden Endpunkt betrachtet. Als Event galt eine adäquate ICD-Therapie (Schock, ATP oder Burst), Hospitalisierung kardialer Ursache sowie Tod.

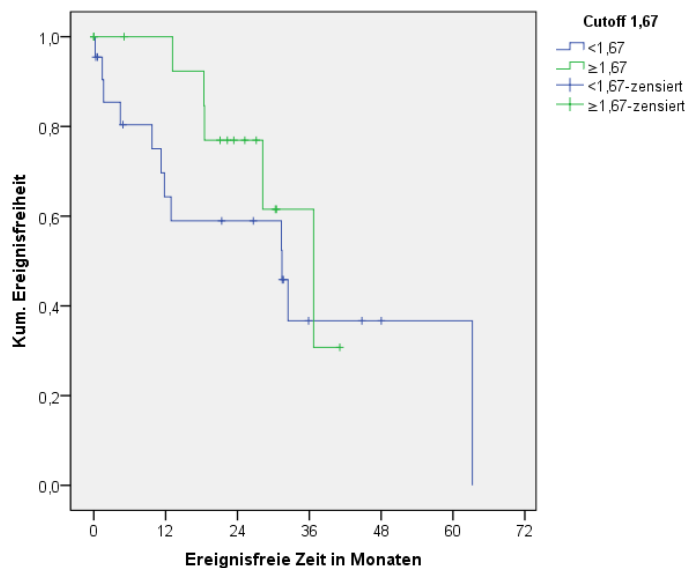


Abbildung 29 Kaplan-Meier Analyse zum Outcome abhängig von der H/M Ratio, Cut-Off 1,67

Dabei fiel auf, dass die Menge an Ereignissen bei Personen mit einer planaren H/M Ratio von unter 1,67 mit 54,5% deutlich über den 29,4% der Personen oberhalb des Cut-Offs lag. Die Kaplan-Meier Analyse zeigte anfänglich auseinanderweichende Kurven, die sich im Verlauf jedoch annäherten und letztlich sogar kreuzten. Dementsprechend fiel der Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,390 nicht statistisch signifikant aus.

Anders hingegen verhielt es sich bei der Unterscheidung des Outcomes bezüglich der LV/M Ratio. Während die Zahl der Ereignisse bei LV/M Ratio Werten über 2,63 bei 23,5% lag, war diese

bei verringertem Traceruptake mit 59,1% mehr als doppelt so hoch. Die statistische Auswertung ergab mit einem $p=0,017$ für den Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied, der sich auch in der Kaplan-Meier Kurve eindrücklich darstellte.

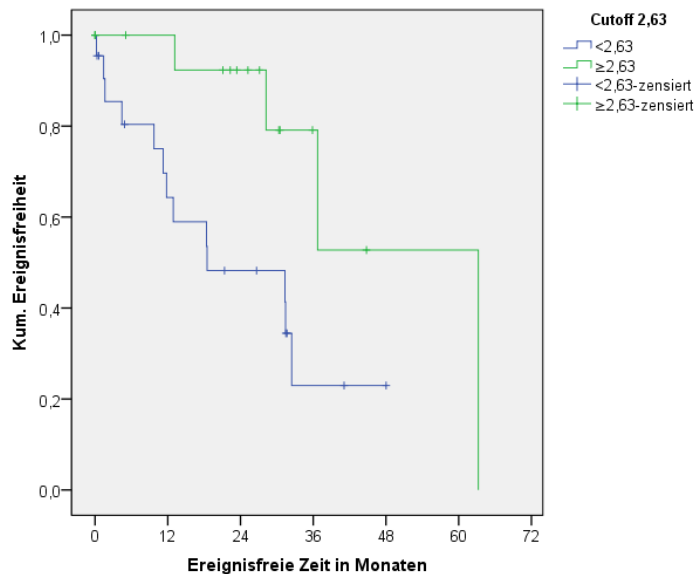


Abbildung 30 Kaplan-Meier Analyse zum Outcome abhängig von der LV/M Ratio, Cut-Off 2,63

Die Ergebnisse der Ereignisanalysen für die RV/M Ratio ähnelten der planaren Kaplan-Meier Kurve. Auch hier schien sich das Outcome anfangs zu unterscheiden, im Verlauf jedoch näherten sich die beiden Kurven bis zur Kreuzung an. Mit 53,8% war die Rate an Ereignissen bei Patienten mit verringerter myokardialer Anreicherung zwar erkennbar höher als die von Personen oberhalb des Grenzwertes von 1,97 mit 23,1%, doch waren die Unterschiede im Log-Rank-Test nicht statistisch signifikant ($p=0,365$).

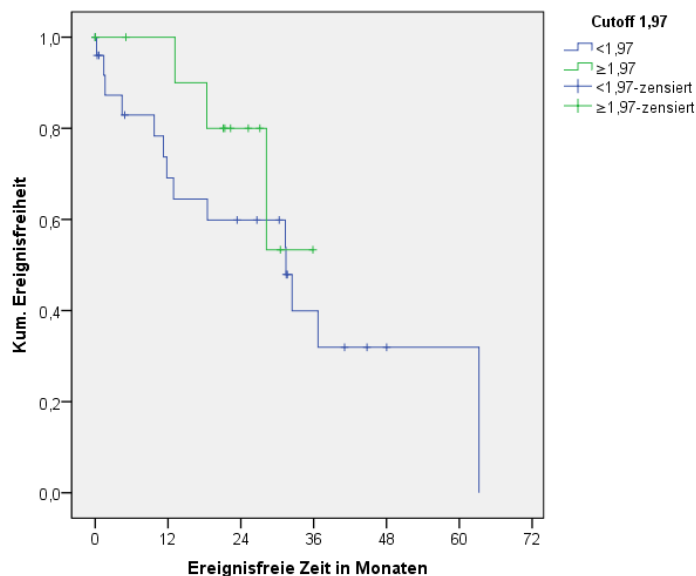


Abbildung 31 Kaplan-Meier Analyse zum Outcome abhängig von der RV/M Ratio, Cut-Off 1,97

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind:

1. Sowohl die Auswertung der planaren Aufnahmen als auch die Bestimmung der LV/M Ratio und RV/M Ratio konnten mit einer hohen Reproduzierbarkeit und Untersucherunabhängigkeit durchgeführt werden.
2. ARVC/D-Patienten zeigten einen signifikant homogenen Traceruptake als das Kontrollkollektiv.
3. Als Hinweis auf eine beeinträchtigte Innervation ließ sich ein verringerter Traceruptake nachweisen:
 - a. Das ARVC/D-Kollektiv zeigte eine hoch signifikant geringere H/M Ratio, LV/M Ratio und RV/M Ratio als das Kontrollkollektiv und eine signifikant geringere RV/M Ratio als das IvF-Kollektiv.
 - b. IvF-Patienten unterschieden sich hauptsächlich bezüglich der planaren H/M Ratio und der LV/M Ratio vom Kontrollkollektiv.
4. Es ergab sich bei schwächungskorrigierten Datensätzen eine höhere diagnostische Genauigkeit als bei nicht-schwächungskorrigierten Datensätzen.
5. Als Zeichen der rechtsventrikulären Funktionsstörung wiesen Patienten mit ARVC/D eine signifikant höhere rechtsventrikuläre EDV und ESV sowie eine signifikant geringere EF auf als die Kontrollpatienten.
6. Es konnten Korrelationen zwischen klinischen und szintigraphischen Parametern nachgewiesen werden.
7. Eine verringerte LV/M Ratio ging mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf die Möglichkeit der Diagnostik und differentialdiagnostischen Eingrenzung kardialer Funktions-/Innervationsstörungen, insbesondere der ARVC/D, hin und ermöglichen die Durchführung einer Risikostratifizierung.

5.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 45 Patienten untersucht, von denen jedoch sechs Patienten aus den Auswertungen ausgeschlossen wurden, da diese keinem der Kollektive eindeutig zugeordnet werden konnten. Unter diesen sechs ausgeschlossenen Patienten befanden sich vier symptomatische Patienten, bei denen sich im Laufe der Untersuchungen eine Genmutation der Laminopathie, einer Differentialdiagnose des plötzlichen Herztodes[119], herausstellte. Bei zwei weiteren Patienten ergab sich, dass diese zwar Mutationsträger einer

ARVC/D waren, jedoch keinen ARVC/D-Phänotyp aufwiesen. Zusätzlich erfüllten diese beiden rein genotypischen ARVC/D-Patienten nicht die notwendigen Normwerte des Kontrollkollektivs.

Die Patientenakquirierung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Schrittmacherambulanz und der Spezialambulanz für kardiale Humangenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome und plötzlichen Herztod des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern. Dadurch konnten zum einen Patienten mit gemäß der modifizierten Task Force Kriterien gesicherter ARVC/D als auch Patienten mit Verdacht darauf (s. 1.4 und Tabelle 3) in die Studie eingeschlossen werden. Entsprechend der Vorstellungsgründe in der Klinik (Nachsorge, akute Symptomatik, familiäre Abklärung) gestaltete sich das Untersuchungskollektiv von asymptomatischen, subklinischen Patienten bis zu hochgradig Betroffenen mit teils biventrikulärer Herzinsuffizienz heterogen im Alter zwischen 28 und 77 Jahren.

Unter den nach Ausschluss der vorher Genannten verbliebenen 39 Personen befanden sich 20 Patienten, 16 Männer und vier Frauen, mit klinisch und morphologisch gesicherter ARVC/D. Die im Vergleich zu den weiblichen Betroffenen im hier vorliegenden Kollektiv relativ hohe Anzahl erkrankter Männer spiegelt das männerdominierende Geschlechterverhältnis der ARVC/D wider[24, 26, 29, 120].

13 Patienten, unter denen sich sieben Männer und sechs Frauen befanden, erhielten nach kompletter kardialer Diagnostik die Ausschlussdiagnose des Idiopathischen Kammerflimmerns. Dabei handelte es sich um Patienten nach überlebtem plötzlichen Herztod ohne strukturelle Myokardveränderungen[121]. Man geht bei diesem Krankheitsbild jedoch nicht von einem einmaligen zufälligen kardialen Ereignis aus, sondern davon, dass auch hier spezifische, bisher unbekannte Pathomechanismen zu Grunde liegen, die jederzeit erneut letal bedrohliche arrhythmogene Ereignisse verursachen könnten[75, 122].

Die restlichen sechs Patienten stellten das Kontrollkollektiv dar, in welchem sich vier Männer und zwei Frauen befanden. Dieses Kontrollkollektiv bestand aus vier Mutationsträgern der Laminopathie, die jedoch nicht den Phänotyp der Laminopathie aufzeigten und zwei Patienten, die zwar den Genotyp einer ARVC/D aufwiesen, jedoch nicht den Phänotyp. Zusätzlich erfüllten alle Patienten dieses Kontrollkollektivs die von Bondt et al. publizierten Referenzwerte[116]. Entscheidend waren hierbei vor allem der fehlende Phänotyp, in der Norm liegende LVEF- und RVEF-Werte, eine planare H/M Ratio $\geq 1,6$ sowie das Fehlen kardialer Ereignisse.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Reliabilität

Da gerade die Bestimmung der planaren H/M Ratio eine weit verbreitete Methode zur kardialen Diagnostik mit prognostischem Wert ist, wurde bereits 2012 von einer Arbeitsgruppe um Veltman die Reproduzierbarkeit dieser Untersuchung getestet und mit einem ICC von 0,98 in der Intraobserveranalyse und 0,96 in der Interobserveranalyse eine hohe Reliabilität für die Bestimmung der späten planaren H/M Ratio nachgewiesen[123]. Sehr ähnliche Ergebnisse erzielte unsere Studie. Mit einer Intraobservervariabilität von 0,94 und einer Interobservervariabilität von 0,92 sind die Werte zwar etwas niedriger als in der von Veltman et al. publizierten Studie, dennoch zeigten diese eine hohe Reproduzierbarkeit und Untersucherunabhängigkeit der Ergebnisse. Bessere Ergebnisse erzielten wir bei der Bestimmung der LV/M Ratio aus der ^{123}I -MIBG-SPECT/CT. Mit einer Intraklassenkorrelation von 0,97 und einer Interklassenkorrelation von 0,95 ergab sich eine exzellente Reliabilität, während Van der Veen et al. mit einer ähnlichen Methode zur Bestimmung der LV/M Ratio einen niedrigeren ICC von 0,9 für die Test-Retest-Reliabilität und 0,75 als Interklassenkoeffizient erzielten[91]. Von besonderem Interesse dieser Arbeit war die Beurteilung der Reproduzierbarkeit der neu entwickelten Methode zur Bestimmung der separaten RV/M Ratio. Wie die Ergebnisse der Intraobserverreliabilität mit einem ICC von 0,85 und einem ICC von 0,83 für die Interobservervariabilität zeigten, gestaltete sich die Erhebung dieser Ratio mit einer höheren Variabilität etwas schwieriger. Dies ist auf die verglichen zum linken Herzen schlechtere Abgrenzbarkeit des rechten Ventrikels von Nachbarstrukturen zurückzuführen. Dennoch ist die Bestimmung der RV/M Ratio, die unseres Wissens nach erstmals von uns genauer untersucht wurde, gut reproduzierbar und untersucherunabhängig durchführbar.

5.3.2 Homogenität

Herzerkrankungen sind häufig mit einer erhöhten sympathischen Aktivität assoziiert, die mit einer höheren Menge an freiem Norepinephrin einhergeht, wodurch die kardialen Rezeptoren downreguliert werden und somit wiederum weniger Norepinephrin reabsorbiert werden kann. Dies führt, wie in der Admire-HF Studie[124] und durch Wichter et al. speziell für die ARVC/D[42] gezeigt wurde, in der ^{123}I -MIBG Szintigraphie zu einem geringeren Uptake des Tracers, da dieser mit Katecholamin um denselben Rezeptor konkurriert[88, 125].

Beim Vergleich der Standardabweichungen des myokardialen MIBG-Uptakes ergab sich für das ARVC/D-Kollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine signifikant niedrigere Streuung, was auf eine homogenere myokardiale Traceraufnahme dieser Patienten schließen ließ.

Dies erweckte den Eindruck, dass bei der ARVC/D eine einheitliche Masse der downregulierten Rezeptoren mit einem überall ähnlich niedrigen Uptake des Tracers vorliegt, während in der gesünderen Kontrollgruppe eine höhere Variation der Menge der insgesamt höheren MIBG-Aufnahme stattfindet. Dieser Einfluss des komplett verringerten Traceruptakes auf die Homogenität wurde bereits von Van der Veen und Kollegen[91] bei der Bestimmung des Inhomogenitätsindex von Druschky et al.[126] angedeutet.

Die physiologische Verteilung der sympathischen Innervation des Herzens entspricht einem Gradienten von der Ventrikelbasis zum Apex mit einer stärkeren Innervation der Herzbasis[127]. Es ist also davon auszugehen, dass die Ventrikel physiologisch heterogen innerviert sind und dieser Innervationsgradient im Krankheitsverlauf aufgehoben wird.

Verdeutlicht wurde die Hypothese zusätzlich dadurch, dass bei den ARVC/D-Erkrankten, bei denen ja besonders der rechte Ventrikel betroffen ist[42], die Homogenität des rechten Ventrikels (ARVC/D: 22,6; Kontrollgruppe: 46,6) mit einer höheren Signifikanz ($p=0,014$) im Verhältnis stärker betroffen war als der linke Ventrikel (ARVC/D: 45,9; Kontrollgruppe: 71,3; p -Wert: 0,041).

Mit einer Standardabweichung von 60,2 linksventrikulär und 34,5 rechtsventrikulär befand sich das IvF-Kollektiv zwischen den ARVC/D- und den Kontrollpatienten mit jeweils durchaus erkennbaren Unterschieden zu beiden Vergleichsgruppen. Die deutlichen Unterschiede waren jedoch lediglich beim Vergleich der Streuung des rechten Ventrikeluptakes zu der des ARVC/D-Kollektivs statistisch hoch signifikant ($p=0,008$). Dies verdeutlicht die Zwischenstellung der IvF-Betroffenen, die zwar keine klinischen und morphologisch nachweisbaren Veränderungen aufweisen, aber dennoch nicht als gesund gelten. Der signifikante Unterschied rechtsventrikulär erklärt sich wiederum dadurch, dass bei der ARVC/D häufig besonders der rechte Ventrikel betroffen ist, wofür es bei den IvF-Patienten keine Hinweise gibt[128].

5.3.3 Planare ^{123}I -MIBG Szintigraphie

Zahlreiche publizierte Studien konnten unter Verwendung der ^{123}I -MIBG Szintigraphie, die seit mehr als zwei Dekaden in Europa und Japan im klinischen Einsatz ist, bisher zeigen, dass bei einer Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen eine Störung der myokardialen Innervation vorliegt[88, 92, 99, 124, 125], was vermutlich auf den unter 5.3.2 angedeuteten Pathomechanismus zurückzuführen ist.

In unsere Analysen gingen lediglich die späten planaren Aufnahmen ein, da ab 4h p.i. eine stabile maximale MIBG-Akkumulation zu erwarten ist. Dadurch scheint die neuronale Akkumulation des Tracers am besten repräsentiert zu werden, was die Aussagekraft der Untersuchung über den Zustand der adrenergen Neurone verbessert[95].

Um unsere Studienergebnisse besser mit denen der ADMIRE-HF Studie, der ersten großen prospektiven Studie in diesem Bereich, vergleichen zu können, wählten wir, wie die Arbeitsgruppe um Jacobson in diesem Zuge[124], die von Yamada et al.[97] beschriebene Methode einer manuell eingezeichneten myokardialen ROI, die zusätzlich das Lumen und die Klappenebene beinhaltet, sowie einer ROI im Bereich des oberen Mediastinums (s. 3.2.3).

Die in dieser Studie untersuchten ARVC/D- und Kontrollpatienten zeigten einen hoch signifikanten ($p=0,009$) Unterschied bezüglich des myokardialen MIBG-Uptakes. Mit einer späten H/M Ratio der ARVC/D-Patienten von im Schnitt 1,52 lagen diese deutlich unter der Durchschnittsratio von 1,87 der Kontrollgruppe. Der verminderte kardiale Traceruptake der ARVC/D-Patienten im Vergleich zum phänotypisch gesunden Kontrollkollektiv ist durch die gestörte sympathische Innervation, die bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie mutmaßlich vorliegt[1, 124], durchaus erklärbar.

Der optimale Grenzwert zur Unterscheidung der beiden Kollektive anhand der planaren H/M Ratio wurde bei 1,67 festgelegt. Somit lag der in dieser Studie erhobene Cut-Off-Wert nahe an dem von Jacobson et al. in der ADMIRE-HF Studie festgesetzten Grenzwert der späten planaren H/M Ratio zur Unterscheidung zwischen normalem und abnormalem MIBG-Uptake von 1,6[129].

Auch die IvF-Patienten lagen mit einer H/M Ratio von im Mittel 1,63 unter dem Mittelwert der Kontrollpatienten von 1,87. Erneut war der Unterschied signifikant mit einem p-Wert von 0,027. Somit ergab sich für die IvF-Patienten eine abnormal verminderte MIBG-Aufnahme, was ebenso von Schäfers und Kollegen gezeigt werden konnte[130]. Dieses Ergebnis bestätigte den Verdacht, dass beim idiopathischen Kammerflimmern tatsächlich eine bisher unbekannte strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Des Weiteren wurde durch die verminderte H/M Ratio, die wie in zahlreichen Studien gezeigt ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse mit sich bringt[88, 97, 124, 125, 131], die These unterstützt, dass diese Patienten unter einem erhöhten Risiko für erneute Arrhythmien oder ähnliche Ereignisse leiden. Bereits 2006 äußerte Paul et al. speziell für das idiopathische Kammerflimmern den Verdacht, dass eine verminderte MIBG-Anreicherung und damit beeinträchtigte kardiale Innervation mit einem höheren Risiko für zukünftige lebensbedrohliche Ereignisse einhergeht[132]. Somit ist zu vermuten, dass die Erhebung der planaren H/M Ratio bei IvF-Patienten und deren Angehörigen diagnostische und/oder sogar therapeutische Relevanz haben könnte. Laut Literatur kann bei etwa der Hälfte der primären IvF-Diagnosen nach ausführlicher Diagnostik, häufig jedoch auch erst im Verlauf durch neue Erkenntnisse und neue diagnostische Möglichkeiten sowie durch das Fortschreiten der Erkrankung eine ursächliche Pathophysiologie nachgewiesen werden[133]. Mittels gängiger kardialer Diagnostik jedoch sind meist keine strukturellen Myokardveränderungen nachweisbar

und genetische Untersuchungen können zwar verborgene Arrhythmiesyndrome und genetische Ätiologien des IvF aufdecken, sind jedoch aufgrund der hohen Kosten und der Vielzahl an Mutationsvarianten unterschiedlicher Signifikanz aktuell nur bei gezieltem Verdacht empfohlen[134, 135]. Somit scheint die Bestimmung des myokardialen Traceruptakes eine geeignete Alternative zur Evaluierung der Patienten darzustellen.

Interessanterweise konnte auch hier der optimale Grenzwert bei einer Ratio von 1,67 detektiert werden. Es ergab sich also für zwei verschiedene Krankheitsbilder derselbe Trennwert zur Unterscheidung zwischen normaler und nicht normaler MIBG-Aufnahme.

Insgesamt nahm die IvF-Gruppe somit erneut eine Zwischenstellung innerhalb der drei Vergleichsgruppen ein, wobei der Unterschied zur ARVC/D hierbei zwar erkennbar, allerdings gering und nicht signifikant war. Erklärbar ist dies dadurch, dass in der planaren H/M Ratio überwiegend die Anreicherung des linken Ventrikels repräsentiert wird. So wurde das Hauptunterscheidungsmerkmal der ARVC/D von anderen kardialen Erkrankungen, nämlich die ausgeprägte rechtsventrikuläre Beteiligung, bei dieser Methode größtenteils maskiert. Zusammenfassend würde dies implizieren, dass man aus einer Masse an Personen mittels planarer ¹²³I-MIBG Szintigraphie lediglich 'gesund' von 'krank' unterscheiden kann, nicht jedoch, welche kardiologische Pathologie vorliegt.

5.3.4 SPECT/CT

Obwohl die planare ¹²³I-MIBG Bildgebung weit verbreitet im Einsatz ist, weist diese Limitationen auf. So sind Überlagerungen mit angrenzenden Organen nicht auszuschließen und präzise Aussagen über regionale Innervationsstörungen aufgrund der Zweidimensionalität dieses Verfahrens sehr schwierig. Deshalb nimmt die klinische Anwendung einer dreidimensionalen Bildgebung mittels SPECT/CT zu, mit welcher jene Probleme überwunden werden können[91, 136]. Zusätzlich konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Bestimmung der H/M Ratio aus der ¹²³I-MIBG-SPECT äquivalente Ergebnisse bezüglich der Unterscheidung zwischen normalem und abnormalem MIBG-Uptake zu den planaren Aufnahmen liefert[103, 124, 136]. In den bisher publizierten Studien hat man sich überwiegend auf die Bestimmung des MIBG-Uptakes des linken Ventrikels konzentriert, worauf sich somit auch die bisher etablierten Methoden (s. 1.4.1.2) beziehen.

Die Generierung unserer Methodik wurde von bisher publizierten Möglichkeiten der Erhebung beeinflusst und beinhaltet Modifikationen dieser. So wurde in unserer Studie die Herz ROI manuell, ähnlich zu Chen et al.[103] eingezeichnet und eine rechteckige ROI in den Bereich des oberen Mediastinums gelegt, was mit dem Verfahren von Van der Veen et al. vergleichbar ist[91]. Mittels des von uns eingesetzten Schwellenwertverfahrens, welches Bereiche mit der

prozentual geringsten myokardialen Traceraufnahme, wie dem Ventrikellumen, automatisch nicht in die Berechnung des MIBG-Uptakes miteinbezieht, war die Platzierung einer zusätzlichen ROI um das Ventrikellumen, wie es die holländische Arbeitsgruppe um Van der Veen handhabte[91], umgänglich (s. 3.2.4). Dadurch war es möglich Fehlerquellen und somit wiederum die Untersucherabhängigkeit zu minimieren.

Da die ARVC/D jedoch als Erkrankung gilt, die überwiegend und zuerst den rechten Ventrikel betrifft, interessierten wir uns ebenso für die Verbildlichung und Bestimmung des rechtsventrikulären Uptakes. Deshalb bestimmten wir zusätzlich zur linksventrikulären Ratio analog die rechtsventrikuläre ^{123}I -MIBG-Aufnahme, was durch die Verwendung eines SPECT/CT Hybridscanners möglich wurde. Während dies 1994 in der Studie von Wichter et al. noch nicht möglich war, da weder in den planaren noch in den SPECT-Aufnahmen der rechte Ventrikel erkennbar war[89], konnten wir diesen sehr gut durch nuklearmedizinische Bildgebung darstellen und beurteilen. Durch die Fusion von SPECT und CT war es möglich den rechten und den linken Ventrikel morphologisch im CT zu identifizieren, die VOIs einzuzeichnen und anschließend aus dem SPECT den ^{123}I -MIBG-Uptake zu erheben. Zudem erleichterte diese Methode die exakte Abgrenzung der Ventrikel von den umgebenden Organen, besonders von Leber und Lunge, die aufgrund ihrer starken MIBG-Aufnahme die genaue Bestimmung der kardialen VOIs bei isoliertem Vorliegen der SPECT-Aufnahmen erschwerten. Auf diese Limitation der ^{123}I -MIBG-SPECT wiesen neben vielen weiteren Studien[91, 136, 137] u.a. Verberne et al.[138] in ihrer 2009 erschienen Publikation hin. 2018 publizierte eine Arbeitsgruppe die neue Möglichkeit einer biventrikulären Volumen- und Funktionseinschätzung mittels first-pass gated ^{15}O -Wasser-PET, welche linksventrikulär gut mit den SPECT-Auswertungen übereinstimmte, rechtsventrikulär aufgrund bisher fehlender Vergleichsmöglichkeiten jedoch nicht näher beurteilt werden konnte[139].

Die zur Bestimmung des optimalen Schwellenwertbereichs durchgeführten Analysen ergaben die beste Abgrenzung des Myokards gegenüber den umliegenden Geweben sowie den Herzbinnenräumen für beide Ventrikel bei einem Bereich von 30-100% (Daten nicht präsentiert).

Mit diesem Verfahren konnten die beiden Kollektive, ARVC/D- und Kontrollgruppe, signifikant voneinander unterschieden werden. Linksventrikulär ergab sich bei einem Mittelwert von 2,38 für die ARVC/D-Patienten und 3,34 für die Kontrollpersonen ein deutlicher Unterschied ($p=0,002$). Ein sehr ähnliches Ergebnis konnte auch die Arbeitsgruppe um Wichter beobachten, die eine signifikante ($p<0,002$) Verminderung des MIBG-Uptakes bei ARVC/D-Patienten, v.a. im basalen posteroseptalen Bereich des linken Ventrikels, beschrieben[89]. Die Limitation dieser und der darauffolgenden Studie[88] war die Unmöglichkeit der Beurteilung des rechten

Ventrikels, der ja bei der ARVC/D von großem Interesse ist. Die bisherige Vermutung, dass bei Patienten der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie der rechte Ventrikel eine besonders geringe MIBG-Aufnahme zeigt, konnte mit unseren Auswertungen erstmals bestätigt werden. Mit einem p-Wert von 0,001 wies die ARVC/D-Gruppe mit einem Durchschnittswert von 1,63 rechtsventrikulär einen hoch signifikant verminderten Uptake im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 2,37 auf. Dementsprechend gut verliefen auch die ROC-Analysen. Mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 100% konnte der Cut-Off-Wert für die RV/M Ratio bei 1,97 festgelegt werden, was eine AUC von 0,96 ergab. Das neu entwickelte Verfahren der Bestimmung der RV/M Ratio eignete sich also im Vergleich zu den beiden anderen hier vorgestellten Untersuchungsmethoden, nämlich der Bestimmung der planaren und der linksventrikulären H/M Ratio, am besten zur Differenzierung zwischen ARVC/D-Patienten und phänotypisch gesunden Patienten.

Mit einer etwas geringeren Sensitivität und AUC konnte der Cut-Off der LV/M Ratio auf 2,63 bestimmt werden, was dem von Chen et al. festgelegten Cut-off-Werten zur Differenzierung zwischen normalem und nicht normalem Uptake mit 2,62-2,72 sehr nahe kam[103].

Des Weiteren fiel auf, dass die LV/M und RV/M Ratios systematisch höhere Werte ergaben als die H/M Ratios der planaren Auswertung. Dies begründet sich am ehesten in den bei der planaren Methode höheren mediastinalen Uptakewerten, welche aus einer Überschätzung der Traceraufnahme des Hintergrundes in den planaren Projektionsdaten resultieren[103].

Erkennbar, allerdings nicht signifikant unterschieden sich die Werte der links- und rechtsventrikulären Ratio der IvF-Gruppe von denen der Kontrollgruppe, wobei sich hier der linke Ventrikel besser zur Differenzierung dieser beiden Gruppen eignete ($p=0,054$). Anders hingegen verhielt es sich beim Vergleich der IvF-Patienten mit denen der ARVC/D. Während linksventrikulär kaum ein Unterschied erkennbar war, war der rechtsventrikuläre sogar signifikant mit $p=0,008$. Diese Beobachtungen konnten auch in den ROC-Kurven veranschaulicht werden, mit welchen der optimale Trennwert der RV/M Ratio zwischen IvF- und ARVC/D-Patienten auf 1,8 detektiert wurde. Insgesamt erhärten diese Ergebnisse den Verdacht, dass beim idiopathischen Kammerflimmern vor allem der linke Ventrikel betroffen ist[128]. Waldmann et al. stellten eine Übersicht über die pathophysiologischen Hauptursachen ungeklärter plötzlicher Herztode zusammen, die sich im Verlauf des diagnostischen Prozesses bei mehr als der Hälfte der Patienten ergaben. Die häufigsten Ursachen waren demnach koronare Herzkrankheiten, insbesondere das akute Koronarsyndrom, Kardiomyopathien, allen voran die dilatative und die hypertrophe Kardiomyopathie sowie ein kleiner Anteil an Arrhythmiesyndromen wie dem Brugada- oder dem Long-QT-Syndrom[140]. Bei einem Großteil der Patienten lagen also Krankheitsbilder vor, die häufig bis überwiegend den linken Ventrikel

betreffen. Bei den restlichen Patienten konnte auch im Verlauf keine pathophysiologische Ursache gefunden werden, wodurch diese weiterhin die Ausschlussdiagnose IvF erhielten. Diese Ergebnisse lassen sich gut mit den unseren vereinbaren und eine mögliche Erklärung für den linksventrikulären Unterschied im Vergleich zum klinisch unauffälligen Kontrollkollektiv und dem gleichzeitigen rechtsventrikulären Unterschied zur rechtsherzbetonten ARVC/D liefern.

5.3.5 Schwächungskorrektur

Im Jahre 2005 untersuchte die Arbeitsgruppe um Masood das damals erst kürzlich eingeführte Verfahren der Kombination von CT- und SPECT-Bildgebung und erarbeitete, dass dieses, unabhängig von der Untersuchererfahrung, zu einer Verbesserung der diagnostischen Leistung führte[141]. Im Verlauf der Jahre gewann die Schwächungskorrektur als gut für den praktischen Alltag geeignetes Verfahren zunehmend an klinischer Bedeutung. Zur Evaluation der Notwendigkeit einer CT-gesteuerten Schwächungskorrektur für unsere Auswertungen erhoben wir beide Datensätze und verglichen diese miteinander.

Die linksventrikulären AC-Datensätze korrelierten mit den NAC-Datensätzen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,57$ lediglich mittelmäßig gut. Schwach korrelierten die rechtsventrikulären Datensätze bei einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,35$. Bei der darauffolgenden Analyse welcher der beiden Datensätze somit eine höhere diagnostische Genauigkeit aufwies, ergab sich für die schwächungskorrigierten Datensätze durchschnittlich eine höhere AUC. Zusätzlich konnte durch die Schwächungskorrektur ein durchschnittlicher Anstieg der Spezifität erreicht werden, welcher bereits von Dondi et al. veröffentlicht wurde[142]. Ähnlich verhielt es sich in einer Studie aus dem Jahre 2012, in welcher CT-schwächungskorrigierte mit nicht-schwächungskorrigierten SPECT-Auswertungen verglichen wurden[143]. In unseren Auswertungen stellte sich zusätzlich eine tendenziell ansteigende Sensitivität dar. Es zeigte sich also, dass die Durchführung des nicht-schwächungskorrigierten Verfahrens zur Differenzierung der unterschiedlichen Gruppen zwar möglich ist, der schwächungskorrigierten Methode allerdings qualitativ stark unterlegen ist. Für die klinische Anwendung zur diagnostischen Untersuchung sollte infolgedessen dringend eine Untersuchung mit Schwächungskorrektur durchgeführt werden.

5.3.6 Muga

Bei der Untersuchung der Unterscheidbarkeit der drei Gruppen anhand klinischer Parameter, die mittels Radionuklidventrikulographie erhoben wurden, erhielten wir Ergebnisse, die zu unseren bisherigen Untersuchungen passten. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion des ARVC/D-Kollektivs zeigte sich mit einem Mittelwert von 24,6% hoch signifikant ($p=0,001$) niedriger als im Kontrollkollektiv mit 41,5% und auch im Vergleich zur IvF-Gruppe mit 34,3% war

die RVEF zwar nicht signifikant, aber dennoch erkennbar geringer. Diese Ergebnisse waren gut mit der ARVC/D, welche als diffuse und progrediente kardiale Erkrankung gilt, die vorwiegend im rechten Ventrikel beginnt, vereinbar. So erhielt bspw. die Arbeitsgruppe um Astrom Aneq bei den von Ihnen per MRT untersuchten ARVC/D-Betroffenen mit einer ähnlichen Signifikanz von $p=0,012$ ebenso niedrigere RVEF-Werte als deren Vergleichskollektiv aus gesunden Freiwilligen[144]. Eine Untersuchung an pädiatrischen ARVC/D-Patienten von Chungsomprason et al. zeigte eine mit zunehmendem Krankheitsstadium abnehmende rechtsventrikuläre EF bei gleichzeitig zunehmender rechtsventrikulärer EDV[145]. Auch in unseren Analysen ergab sich für das ARVC/D-Kollektiv im Vergleich zu den anderen beiden Kollektiven, bezogen auf den rechten Ventrikel, erhöhte enddiastolische Volumina von im Mittel 317ml, welche ebenso wie die größeren endsystolischen Volumina von durchschnittlich 260ml im Vergleich zum vermeintlich gesunden Kontrollkollektiv (EDV=169ml; ESV=99ml) signifikant (EDV: $p=0,016$; ESV: $p=0,003$) waren.

Dennoch greift die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie im Verlaufe der Erkrankung häufig auf den linken Ventrikel über und betrifft somit oft beide Ventrikel [146]. Corrado und Kollegen wiesen in einer multizentrischen Studie bei bis zu 76% pathologisch untersuchter Herzen von ARVC/D-Erkrankten eine Beteiligung des linken Ventrikels nach[41]. In unseren Auswertungen fiel auf, dass auch linksventrikulär die Gruppe mit der durchschnittlich geringsten EF (54%) und den größten enddiastolischen (186ml) und -systolischen (110ml) Volumina das ARVC/D-Kollektiv war. Diese Unterschiede stellten sich jedoch weder im Vergleich zur IvF- (EF=57%; EDV=148ml; ESV=64ml) noch zur Kontrollgruppe (EF=61%; EDV=148ml; ESV=58ml) signifikant dar. Dies könnte im ARVC/D-Kollektiv selbst begründet sein, welches aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht weiter untergruppiert werden konnte und somit aus Patienten unterschiedlichen Alters sowie unterschiedlicher Krankheitsdauer und unterschiedlichen Krankheitsstadien bestand. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass die linksventrikuläre Beteiligung zum einen altersabhängig ist und zum anderen für gewöhnlich bei Betroffenen mit langer Krankheitsgeschichte auftritt[41].

Die IvF-Patienten nahmen eine nicht signifikante Zwischenstellung innerhalb der drei Gruppierungen ein. Die Ejektionsfraktionen beider Ventrikel waren geringer als die des Kontrollkollektivs und die EDV und ESV zeigten sich durchschnittlich höher. Somit zeigten sich bei dieser Auswertung erneut die bereits zuvor beobachteten Ergebnisse, die aufgrund der kleinen Untersuchungsgruppe zwar statistisch nicht auf dem 5% Niveau signifikant waren, dennoch aber richtungsweisend sind und zu einer Gruppe heterogener Herzkranker unbekannter Ätiologie passen[122, 147].

Die Bestimmung der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung, die ja einen wichtigen Bestandteil zur Diagnosestellung der ARVC/D darstellt, erfolgt laut aktuellen Task Force Kriterien mittels MRT, welche als Goldstandard für die Erhebung funktioneller rechtsventrikulärer Parameter beschrieben wird[148], und der 2D-Echokardiographie[14]. Wir evaluierten in der Studie, ob auch das nuklearmedizinische Verfahren der Radionuklidventrikulographie zur Erhebung der rechtsventrikulären Funktionsparameter diagnostisch geeignet sei. Bereits 1979 deklarierten Maddahi et al. das Verfahren der Radionuklidventrikulographie als genaues und reproduzierbares Verfahren zur Bestimmung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion[149]. Auch in neueren wissenschaftlichen Untersuchungen wurde die MUGA zur Bestimmung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion als vergleichbare, automatisierte und klinisch relevante Alternative zur MRT, zur Angiographie sowie zu weiteren diagnostischen Verfahren beschrieben[150-152]. Nach der Analyse unserer Auswertungen kamen wir zu dem Schluss, dass die Muga zur Erhebung rechtsventrikulärer Funktionsparameter ergänzend zur Diagnostik der ARVC/D beitragen könnte. In dem Bewusstsein, dass die Muga mit einer nicht zu vernachlässigenden Strahlenbelastung des Patienten einhergeht, ist dieses Untersuchungsverfahren im Gegensatz zur strahlungsfreien MRT einem größeren Kollektiv zugänglich, wie bspw. Patienten mit nicht MRT-tauglichen Schrittmachern und ICDs. Aufgrund methodischer Gegebenheiten sollte sich jedoch für eine Methode entschieden und nach Möglichkeit zur besseren Verlaufskontrolle nicht zwischen den beiden Modalitäten gewechselt werden. Die mittels Radionuklidventrikulographie erhobenen Volumina scheinen nämlich, wie u.a. in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2012 an einem Kollektiv aus Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gezeigt werden konnte, bei guter Korrelation mit den mittels MRT erhobenen Funktionsparametern zu einer Unterschätzung der Volumina, insbesondere der rechtsventrikulären, zu neigen[153-155].

5.3.7 Klinische Parameter

Bei der Untersuchung auf Unterschiede in der Höhe bestimmter klinischer Parameter zwischen Patienten mit normalem und erniedrigtem MIBG-Uptake fiel auf, dass eine verminderte Traceraufnahme in den planaren SPECT-Aufnahmen mit erhöhten proBNP-Werten einherging. Die proBNP Wertunterschiede zwischen Patienten mit normaler und Personen mit verminderter planarer MIBG-Aufnahme waren mit einem p-Wert von 0,035 statistisch signifikant. Ebenso verhielt es sich mit einer Signifikanz von $p=0,020$ für den seitengetrennt betrachteten rechtsventrikulären Uptake. Auch für den seitengetrennt betrachteten linken Ventrikel ging eine verminderte MIBG-Aufnahme mit einem höheren proBNP einher als ein normaler Traceruptake, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,077$). Der inverse Anstieg des proBNP scheint physiologisch gut nachvollziehbar, da die Biomarker der Herzinsuffizienz mit

zunehmender myokardialer Schädigung ansteigen, während die sympathische Innervation des Myokards und somit auch die Traceraufnahme mit fortschreitender Schädigung abnehmen. Eine starke negative Korrelation zwischen der H/M Ratio und dem BNP wurde bereits 2010 von der Arbeitsgruppe um Jacobson beschrieben[124]. Ebenso wiesen Parker et al. einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BNP und einer verminderten H/M Ratio nach[156].

Zusätzlich zeigte sich die LVEF bei verminderter Traceraufnahme des seitengetreunnt betrachteten linken Ventrikels deutlich ($p=0,008$) niedriger als bei einem normalen MIBG-Uptake. Dies spiegelte sich für den rechten Ventrikel mit einer Signifikanz von $p=0,048$ wider. Auch dies ist physiologisch gut erklärbar: mit zunehmender myokardialer Schädigung, die wie bereits erwähnt mit einem verminderten Traceruptake einhergeht, nimmt auch die Funktionsleistung des Myokards und somit die Ejektionsfraktion des betroffenen Ventrikels ab. Auffällig war jedoch, dass sich bei den Untersuchungen anhand des Cut-Off-Wertes aus den planaren SPECT-Aufnahmen nur die RVEF signifikant ($p=0,008$) unterschied. Die LVEF jedoch variierte nur geringfügig mit einem p-Wert von 0,227. Dies könnte jedoch darin begründet liegen, dass sich in dem in die Auswertung einbezogenen Kollektiv 20 ARVC/D-Patienten befanden, bei denen klinische linksventrikuläre Veränderungen häufig erst im Krankheitsverlauf auftreten. Die sechs Kontrollpatienten wiesen keine erkennbaren Funktionseinschränkungen auf und die klinischen Parameter der IvF-Patienten waren ebenso unauffällig. Somit könnte die Zahl klinischer linksventrikulärer Funktionsstörungen zu gering gewesen sein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Jacobson et al. bspw. erreichten in ihrer Studie eine moderat, aber signifikant positive Korrelation zwischen der linksventrikulären EF und der H/M Ratio[124]. Die TAPSE, die ein einfaches echokardiographisches Messverfahren für die Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion darstellt, ergab mit Werten von 22,5mm unterhalb des Cut-Offs von 1,67 der planaren H/M Ratio und 29,5mm oberhalb des Grenzwertes einen signifikanten ($p=0,013$) Unterschied. Unterschiede bezogen auf den Grenzwert der LV/M und RV/M Ratio waren auch erkennbar, jedoch nicht statistisch auf einem Niveau von 5% signifikant. Dieses Ergebnis passte insofern zu den zuvor genannten Ergebnissen, als dass auch hier eine Zunahme der kardialen Schädigung mit einer abnehmenden TAPSE und einer Abnahme der Traceraufnahme physiologisch gut nachvollziehbar ist.

5.3.8 Ereignisanalysen

Auf den ersten Blick schien es deutliche Unterschiede im Outcome der Patienten mit normalem bzw. vermindertem myokardialen MIBG-Uptake zu geben, da die Zahl von Personen mit Ereignissen bei verringerter Traceraufnahme, sei es planar mit zwölf von 17 Ereignissen bei pathologischer Anreicherung, rechts- (zwölf von 17 Ereignisse) oder linksventrikulär (13 von 17 Ereignisse), deutlich geringer war als bei normaler. Interessanterweise zeigten sich bei den

anschließenden statistischen Auswertungen jedoch weder für die planaren noch für die rechtsventrikulären Analysen statistisch signifikante Ergebnisse. Die Kaplan-Meier Kurven verliefen anfangs divergierend, zum Ende jedoch kreuzten sich die beiden Kurven sowohl für die planaren als auch für die rechtsventrikulären Auswertungen.

Obwohl der rechte Ventrikel den Hauptmanifestationsort der ARVC/D darstellt und trotz der eindeutigen rechtsventrikulären Ergebnisse zur Unterscheidung des ARVC/D-Kollektivs von anderen Patienten, schien die rechtsventrikuläre Traceraufnahme keinen Einfluss auf das Outcome zu haben. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass dieses Ergebnis in der geringen Patientenzahl begründet lag und in einer größeren Untersuchung, in welchem sich nur ARVC/D-Patienten befinden, anders ausfallen könnte.

Dahingegen ergaben die Auswertungen bezüglich der LV/M Ratio signifikante Unterschiede (Log-Rank-Test: $p=0,017$) zwischen Patienten mit normalem und Personen mit verringertem linksventrikulärem Uptake. Dies implizierte, dass eine verminderte linksventrikuläre MIBG-Anreicherung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere arrhythmische Ereignisse einhergeht. Vergleichbare Schlussfolgerungen veröffentlichte bereits die Arbeitsgruppe um Paul, welche zeigen konnten, dass ARVC/D-Patienten mit pathologischem MIBG-Uptake eine signifikant höhere Tendenz für ventrikuläre Tachyarrhythmien besaßen. Da die Bestimmung der rechtsventrikulären Ratio noch nicht im Rahmen der Möglichkeiten von deren Studienbeginn lag, bezogen sich deren Auswertungen nur auf den linken Ventrikel[88].

Zusätzlich könnte die Tatsache, dass eine verminderte rechtsventrikuläre Anreicherung nicht mit einer signifikant erhöhten Eventrate einherging in der Pathophysiologie arrhythmischer Ereignisse, bei welcher das autonome Nervensystem eine wichtige Rolle spielt, liegen. Wenn die beiden Anteile des autonomen Nervensystems, nämlich die sympathische und parasympathische Innervation, aus dem Gleichgewicht geraten, stört dies die kardiale Physiologie und stellt somit ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien dar. Während eine verstärkte sympathische Innervation die kardiale Aktionspotenzialfrequenz steigert und somit proarrhythmisch ist, wirkt ein verstärkter parasympathischer Einfluss antiarrhythmisch und antifibrillatorisch. Die Verteilung der sympathischen und parasympathischen Innervation am Herzen variiert und zeigt im rechten Herzen eine dichtere parasympathische Innervation als im Linken, wodurch im linken Herzen mutmaßlich ein höheres Risiko für die Entstehung von Arrhythmien vorliegt [127].

Die Aussage, dass linksventrikuläre Innervationsstörungen mittels MIBG-SPECT/CT durch eine verminderte Traceraufnahme detektiert werden können, bevor sich morphologische oder strukturelle Veränderungen des linken Ventrikels zeigen[42], konnten wir mit unseren Analysen

bestätigen. Während die Auswertungen der nuklearmedizinischen Innervationsdiagnostik signifikante linksventrikuläre Ergebnisse lieferten, zeigten die klinischen linksventrikulären Parameter der ARVC/D kaum Unterschiede zum Kontrollkollektiv.

Somit lässt sich also durch die Bestimmung der myokardialen MIBG-Aufnahme eine vermutlich frühzeitige linksventrikuläre Beteiligung in Form einer Innervationsstörung detektieren und zur Risikostratifizierung nutzen. Dadurch könnte diese Information zusätzlich relevant für die individuelle Therapieentscheidung sein.

5.4 Limitationen

Es ist offensichtlich, dass das Studienkollektiv sowohl quantitative als auch qualitative Limitationen aufwies und zu optimieren wäre. Jedoch erlaubte die Studie einen richtungsweisenden Einblick, worauf zukünftige Studien mit größeren Kollektiven, aufgrund der geringen Prävalenz der ARVC/D eventuell multizentrisch organisiert, aufbauen könnten. Auch die beiden Vergleichsgruppen sind kritisch zu betrachten. Bei der IvF-Gruppe handelte es sich, wie bereits erwähnt, um symptomatische Patienten, deren Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig geklärt ist[122]. Die Betroffenen können nicht als gesund betrachtet werden. Das vermeintlich gesunde Kontrollkollektiv bestand zwar aus phänotypisch asymptomatischen Personen, jedoch wiesen diese einen pathologischen Genotyp auf. Somit handelte es sich nicht um ein Normkollektiv im üblichen Sinne; möglicherweise hatte sich bei diesen Patienten nur bisher kein Phänotyp ausgeprägt. Aus ethischer Sicht war dies jedoch die einzige Möglichkeit das Forschungsvorhaben umzusetzen[157] und zukünftig eine Diskussion über eine Reevaluierung der Ergebnisse an einem tatsächlichen Normkollektiv zu ermöglichen.

Die Cut-Off-Werte der ROC-Analysen wurden in allen Auswertungen mit Hilfe des Youden-Index bestimmt, wodurch der Trennwert zum Teil auf Kosten der Sensitivität festgelegt wurde, die bei einer Untersuchung wie der unseren möglichst hoch sein sollte. Da jedoch kein Bestätigungstest für die von uns durchgeführte Untersuchung vorlag, entschieden wir uns für eine Bestimmung des Trennwerts im Verhältnis optimaler Sensitivität und Spezifität, was durch die Verwendung des Youden-Index geleistet werden konnte.

Die Überlebenskurven führten wir in dem Bewusstsein durch, dass eine Patientenzahl von 39 mit 17 Ereignissen die Aussagekraft der Ergebnisse zwar relativiert, aber einen richtungsweisenden Eindruck vom Einfluss eines verminderten MIBG-Uptakes auf das Outcome wiedergibt. Die Tatsache, dass unsere Überlebensanalysen aus demselben Kollektiv erstellt wurden, mit welchem zuvor die Grenzwerte der Traceraufnahme erhoben wurden, ist ein limitierender Faktor der Auswertungen, welcher durch eine Evaluierung unserer Ergebnisse an größeren Studienkollektiven überwunden werden könnte.

5.5 Zusammenfassung

Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie handelt es sich um eine erblich bedingte myokardiale Erkrankung, die durch einen fibrolipomatösen Umbau des Herzens gekennzeichnet ist. Die Diagnostik erfolgt anhand festgesetzter klinischer Kriterien, den sog. Task-Force Kriterien. In unserer Arbeit untersuchten wir die diagnostische Aussagekraft nuklearmedizinischer nicht invasiver Bildgebungsverfahren über die ARVC/D. Hierfür wurden insgesamt 39 Patienten mittels Hybrid SPECT/CT und Radionuklidventrikulographie untersucht und ausgewertet. Zusammenfassend zeigte die getrennte Beurteilung des linken und rechten Ventrikels mittels ^{123}I -MIBG Szintigraphie bei einer hohen Reliabilität mit guter untersucherunabhängiger Reproduzierbarkeit für beide Ventrikel eine hoch signifikant niedrigere ^{123}I -MIBG-Anreicherung des ARVC/D-Kollektivs im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Für diese Untersuchungen empfehlen wir die Verwendung schwächungskorrigierter SPECT/CT-Daten, da diese im Vergleich zu Nicht-schwächungskorrigierten deutlich signifikantere Ergebnisse mit höherer Spezifität lieferten. Die Bestimmung der seitengetrent rechtsventrikulär verminderten Traceranreicherung war v.a. zur Unterscheidung des ARVC/D-vom IvF-Kollektiv nützlich, da mittels planarer SPECT-Bildgebung lediglich zwischen pathologisch (ARVC/D und IvF) und normal (Kontrollkollektiv) unterschieden werden konnte, nicht jedoch zwischen den beiden symptomatischen Gruppen. Bei der Überprüfung einer Übereinstimmung unserer nuklearmedizinischen Werte mit erhobenen klinischen Daten, erhielten wir physiologisch gut nachvollziehbare Ergebnisse: ein verminderter Traceruptake ging mit erhöhten proBNP-Werten und verringerten Ejektionsfraktionen einher. Zusätzlich ergab sich für das ARVC/D-Kollektiv eine homogenere MIBG-Aufnahme als für die beiden Vergleichsgruppen, wobei der Unterschied zur IvF-Gruppe rechtsventrikulär überwogte. Dies deutete auf die Entwicklung eines homogenen Einheitsmyokards im Verlauf der ARVC/D hin, also einer Störung des physiologischen ventrikulären Innervationsgradienten und folge dessen ein einheitlich vermindertes MIBG-Uptake durch den myokardialen fibrofettigen Umbau. Des Weiteren erwies sich die Radionuklidventrikulographie als zusätzlich diagnostisch hilfreiches nuklearmedizinisches Verfahren, um die rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung im Rahmen einer ARVC/D mit, vergleichend zum Kontrollkollektiv, signifikant verminderten EF-Werten sowie signifikant erhöhtem EDV und ESV, zu bestimmen. Während also die linksventrikulären klinischen Parameter der ARVC/D-Patienten kaum Pathologien aufwiesen, konnte im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine gestörte myokardiale Innervation des linken Ventrikels nachgewiesen werden, die durch das häufigere Auftreten von kardialen, insbesondere arrhythmischen Ereignissen mit einem schlechteren Outcome einherging.

Somit scheinen die von uns getesteten nuklearkardiologischen Untersuchungen, allen voran die getrennte Beurteilung der links- und rechtsventrikulären ^{123}I -MIBG-Anreicherung mittels ^{123}I -MIBG Szintigraphie, bestens geeignet, um die Fülle möglicher Differenzialdiagnosen anhand der Lokalisation der Funktionseinschränkung einzugrenzen, die gängige Diagnostik der ARVC/D zu ergänzen sowie eine Risikostratifizierung anhand des linksventrikulären ^{123}I -MIBG-Uptakes durchzuführen. Zur Validierung unserer Studienergebnisse sollten weitere, größere, eventuell multizentrische Untersuchungen initiiert werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

AC	attenuation-corrected, schwächungskorrigiert
ADMIRE-HF	AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure
ARVC/D	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie (engl.)
ATP	antitachykardes Pacing
AUC	Area under the Curve
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CDH	Cadherin
CT	Computertomographie
CTDI	Computer Tomographie Dosis Index
CTNNA3	Catenin Alpha 3
DES	Desmin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DLp	Dosis Längen Produkt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.)
DSC	Desmocollin
DSG	Desmoglein
DSP	Desmoplakin
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardiale Biopsie
engl.	englisch
ESC	European Society of Cardiology
ESV	endsystolisches Volumen
et al.	und andere (lat.)
etc.	et cetera
h	hour(s), Stunde(n)
HE, HU	Hounsfield Einheit, Hounsfield Unit
HLA	horizontale Längsachse

H/M Ratio	Heart-to-Mediastinum Count Activity Ratio, Herz-Mediastinum Ratio
$^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$	$^{123}\text{Jod}/^{131}\text{Jod}$
ICC	Intraclass Correlation Coefficient, Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (engl.)
JUP	Plakoglobin
keV	Kiloelektronenvolt
KOF	Körperoberfläche
lat.	Lateinisch
LMNA	Lamin
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LV/M Ratio	Linker Ventrikel to Mediastinum Ratio
m ²	Quadratmeter
mA	Milliampere
MBq	Megabecquerel
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
min.	Minuten
ml	Milliliter
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
mSv	Millisievert
MUGA	Multiple Gated Blood Pool Acquisition, Radionuklidventrikulographie
NAC	non-attenuation-corrected, nicht-schwächungskorrigiert
nsVT	Non-sustained VT, nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
pg/ml	Picogramm pro Milliliter
p.i.	post injectionem
PKP	Plakophilin
PLAX	parasternale Längsachse
PLN	Phospholamban
proBNP	pro brain natriuretic peptide

p-Wert	probability, Wahrscheinlichkeitswert
PSAX	parasternale Kurzachse
QBS	Quantitative Blood Pool SPECT
RA	Rechtes Atrium
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
RVA	rechtsventrikuläre Angiographie
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RV/M Ratio	Rechter Ventrikel to Mediastinum Ratio
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RYP	Ryanodin-Rezeptor
SAX	sagittale Achse
SCD	Sudden cardiac death/plötzlicher Herztod
SD	standard deviation/Standardabweichung
sog.	sogenannt
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography, Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie
SV	Schlagvolumen
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
^{99m} Tc	^{99m} Technetium
TEE	transoesophageale Echokardiographie
TGFβ3	Transforming growth factor beta-3
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTN	Titin
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
v.a.	vor allem
VA	Ventrikuläre Arrhythmie
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
vgl.	vergleiche
VLA	vertikale Längsachse
VOI	Volume of Interest
vs.	versus, gegen

VT	ventrikuläre Tachykardie
μV	Mikrovolt
2D Echo	zweidimensionale Echokardiographie
%	Prozent
°	Grad
♂	männlich
♀	weiblich

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schema der desmosomalen Strukturen, modifiziert nach Ohno[43]	7
Abbildung 2 Skizze von Anger's Gammakamera, modifiziert nach Murayama[80]	16
Abbildung 3 Beispiel des Aufbaus eines SPECT-Geräts mit zwei Köpfen (K1 + K2: Messköpfe, P: Patient, L: Liege), modifiziert nach Dietlein[85]	17
Abbildung 4 A: Bildakquisition in einem CT-Gerät der dritten Generation[55]; B: Prinzip eines MDCT[55]	18
Abbildung 5 Beispiel für den Vorteil der korrekten räumlichen Lagebestimmung mittels kombinierter SPECT/CT anhand eines Wächterlymphknotens bei bekanntem Mamma-Carcinom (A: SPECT, B: CT, C: SPECT/CT)[79]	19
Abbildung 6 SPECT eines homogen mit ^{99m} Tc gefüllten Phantoms (A: nicht-schwächungskorrigiert; B: schwächungskorrigiert)[79]	20
Abbildung 7 Mechanismus der sympathischen Innervationsstörung bei ARVC/D, modifiziert nach Wichter[1]	21
Abbildung 8 Standardisierte Möglichkeiten zur Bestimmung der planaren H/M Ratio A: nach Agostini[96] B: neue Versuche der Standardisierung am Phantom nach Verschure[100]	23
Abbildung 9 Manuelle Methoden zur Bestimmung der planaren H/M Ratio C: nach Gerson[98] D: nach Yamada[97]	23
Abbildung 10 Methode nach Chen et al.[103]	24
Abbildung 11 Methode nach Van der Veen[91]	24
Abbildung 12 Beispiel einer späten ¹²³ I-MIBG Szintigraphie bei normalem MIBG-Uptake (A) und bei vermindertem MIBG-Uptake (B), Roi 1 + 2: Herz, Roi 3 + 4: Mediastinum	30
Abbildung 13 Beispiel einer SPECT/CT ¹²³ I-MIBG AC in axialer (A), koronarer (B) und sagittaler (C) Schnittebene mit linksventrikulärer (blau), rechtsventrikulärer (gelb) und mediastinaler (grün) VOI, Threshold 30-100%	31
Abbildung 14 Beispiel einer SPECT/CT ¹²³ I-MIBG NAC in axialer (A), koronarer (B) und sagittaler (C) Schnittebene mit linksventrikulärer (blau), rechtsventrikulärer (gelb) und mediastinaler (rot) VOI, Threshold 30-100%	31
Abbildung 15 Beispiel einer MUGA Auswertung des rechten (gelb umrandet) und linken (weiß umrandet) Ventrikels mit QBS 2012 (SAX: sagittale Achse, HLA: horizontale Längsachse, VLA: vertikale Längsachse)	33
Abbildung 16 Verbildlichung der Korrelation der Intra- und Interobserverreproduzierbarkeit	41
Abbildung 17 Boxplots zur Homogenität der MIBG-Aufnahme (A: linksventrikulär, B: rechtsventrikulär)	42
Abbildung 18: ROC-Kurven zur Homogenität, ARVC/D - Kontrollkollektiv (A: LV, B: RV)	42
Abbildung 19: ROC-Kurven zur Homogenität, ARVC/D - IvF (A: LV, B: RV)	43
Abbildung 20 ROC-Kurve der späten H/M Ratio planar, IvF – Kontrollkollektiv	44
Abbildung 21 ROC-Kurve der LV/M Ratio (A) und der RV/M Ratio (B), ARVC/D - Kontrollkollektiv	46
Abbildung 22 ROC-Kurve der LV/M Ratio (A) und der RV/M Ratio (B), ARVC/D – IvF	47
Abbildung 23 Bland-Altman LV/M Ratio AC vs. NAC	48
Abbildung 24 Bland-Altman RV/M Ratio AC vs. NAC	48
Abbildung 25: ROC-Kurve der NAC LV/M Ratio (A) und der NAC RV/M Ratio (B), ARVC/D - Kontrollkollektiv	49
Abbildung 26: ROC Kurven der MUGA Parameter, ARVC/D - Kontrollkollektiv (A: RV ESV, B: LV ESV, C: RV EDV, D: RV EF)	51

Abbildung 27 Boxplot zur Veranschaulichung der Unterschiede zwischen A: LVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der H/M Ratio von 1,67 B: RVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der H/M Ratio von 1,67.....	54
Abbildung 28 Boxplot zur Veranschaulichung der Unterschiede zwischen A: LVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der LV/M Ratio von 2,63 B: RVEF unter- bzw. oberhalb des Cut-Off-Wertes der RV/M Ratio von 1,97.....	55
Abbildung 29 Kaplan-Meier Analyse zum Outcome abhängig von der H/M Ratio, Cut-Off 1,67	55
Abbildung 30 Kaplan-Meier Analyse zum Outcome abhängig von der LV/M Ratio, Cut-Off 2,63	56
Abbildung 31 Kaplan-Meier Analyse zum Outcome abhängig von der RV/M Ratio, Cut-Off 1,97	56

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Überblick über genetische Ursachen der ARVC/D[13, 27, 37, 38]	6
Tabelle 2 Klinische Stadien der ARVC/D[3, 13]	8
Tabelle 3 Revidierte Task Force Kriterien aus dem Jahr 2010 zur Diagnose der ARVC/D[14]	10
Tabelle 4 Referenzwerte der Radionuklidventrikulographie mittels QBS[116]	33
Tabelle 5 Referenzwerte für proBNP	35
Tabelle 6 Referenzwerte für relevante Parameter der TTE	35
Tabelle 7 Auswahlkriterien des Kontrollkollektivs[116].....	37
Tabelle 8 Baseline-Tabelle, klinische Angaben (¹ : Alter in Jahren, ² : in pg/ml, ³ : in ml, ⁴ : Zeit in Monaten, ⁶ : antitachykardes Pacing)	38
Tabelle 9 Baseline-Tabelle, nuklearmedizinische Parameter (³ : in ml, ⁵ : in %)	39
Tabelle 10: Überblick über die Homogenitätsergebnisse	43
Tabelle 11 H/M Ratio planar spät	45
Tabelle 12 Überblick der Ergebnisse H/M Ratio planar spät	45
Tabelle 13: Überblick über die Ergebnisse der LV/M und RV/M Ratios	46
Tabelle 14: Überblick über die Ergebnisse der LV/M und RV/M Ratios im Gruppenvergleich...	47
Tabelle 15 Überblick über LV/M und RV/M Ratios der nicht-schwächungskorrigierten SPECT/CT-Ergebnisse.....	49
Tabelle 16: Überblick über die MUGA Parameter.....	52
Tabelle 17 Überblick über die Ergebnisse der ROC-Analysen der MUGA.....	53

9 Literaturverzeichnis

1. Wichter, T., et al., *Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography*. Circulation, 2000. **101**(13): p. 1552-8.
2. Sen-Chowdhry, S., P. Syrris, and W.J. McKenna, *Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(19): p. 1813-21.
3. Basso, C., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1289-300.
4. Mitten, M.J., et al., *Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 15: Legal Aspects of Medical Eligibility and Disqualification Recommendations: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology*. Circulation, 2015. **132**(22): p. e346-9.
5. Ardan M. Saguner, C.B., Firat Duru, *Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie/Kardiomyopathie. Eine unterschätzte Erkrankung*. Cardiovascular Medicine, 2011.
6. Corrado, D. and G. Thiene, *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies*. Circulation, 2006. **113**(13): p. 1634-7.
7. Marcus, F.I., et al., *Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases*. Circulation, 1982. **65**(2): p. 384-98.
8. Fontaine G., G.G., Frank R., Vedel J., Grosgeat Y., Cabrol C. and Facquet J., *Stimulation Studies and Epicardial Mapping in Ventricular Tachycardia: Study of Mechanisms and Selection for Surgery*. In "Reentrant Arrhythmias: Mechanisms and Treatment.". Lancaster: MTP Press Limited, 1977.
9. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 841-2.
10. Calkins, H., *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-three decades of progress*. Circ J, 2015. **79**(5): p. 901-13.
11. Thiene, G., D. Corrado, and C. Basso, *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 45.
12. Smith, W. and C.C.G.W.G. Members of, *Guidelines for the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Heart Lung Circ, 2011. **20**(12): p. 757-60.
13. Ute Moog, O.R., *Medizinische Genetik für die Praxis. Diagnostik, Beratung, Fallbeispiele*. 2014: Thieme Verlag.
14. Marcus, F.I., et al., *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria*. Eur Heart J, 2010. **31**(7): p. 806-14.
15. Rigato, I., et al., *Pharmacotherapy and other therapeutic modalities for managing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*. Cardiovasc Drugs Ther, 2015. **29**(2): p. 171-7.
16. W. Kindermann, H.-H.D., A. Nieß, K. Röcker, A. Urhausen, *Sportkardiologie Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen*. 2003, Springer Verlag.
17. Corrado, D., et al., *Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases*. Am J Med, 1990. **89**(5): p. 588-96.
18. Thiene, G., et al., *Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people*. N Engl J Med, 1988. **318**(3): p. 129-33.

19. Philips, B. and A. Cheng, *2015 update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Curr Opin Cardiol, 2016. **31**(1): p. 46-56.
20. Shah, S.N. and S.S. Bhimji, *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*, in *StatPearls*. 2017: Treasure Island (FL).
21. Beckmann B, P.A., Kääh S., *Erbliche Herzrhythmusstörungen: Diagnostik. Therapie. Prävention*. Deutsches Ärzteblatt, 2011.
22. McKoy, G., et al., *Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease)*. Lancet, 2000. **355**(9221): p. 2119-24.
23. Rampazzo, A., et al., *Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(5): p. 1200-6.
24. Gerull, B., et al., *Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Nat Genet, 2004. **36**(11): p. 1162-4.
25. Pilichou, K., et al., *Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Circulation, 2006. **113**(9): p. 1171-9.
26. Syrris, P., et al., *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2*. Am J Hum Genet, 2006. **79**(5): p. 978-84.
27. Srinivas, S.M., P. Kumar, and G.V. Basavaraja, *Carvajal Syndrome*. Int J Trichology, 2016. **8**(1): p. 53-5.
28. Antoniadou, L., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis*. Eur Heart J, 2006. **27**(18): p. 2208-16.
29. Beffagna, G., et al., *Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1*. Cardiovasc Res, 2005. **65**(2): p. 366-73.
30. Tiso, N., et al., *Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2)*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(3): p. 189-94.
31. Hodgkinson, K.A., et al., *The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p.S358L mutation in TMEM43*. Clin Genet, 2013. **83**(4): p. 321-31.
32. Groeneweg, J.A., et al., *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to revised 2010 task force criteria with inclusion of non-desmosomal phospholamban mutation carriers*. Am J Cardiol, 2013. **112**(8): p. 1197-206.
33. van Tintelen, J.P., et al., *Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene*. Heart Rhythm, 2009. **6**(11): p. 1574-83.
34. Taylor, M., et al., *Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes*. Circulation, 2011. **124**(8): p. 876-85.
35. Quarta, G., et al., *Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2012. **33**(9): p. 1128-36.
36. van Hengel, J., et al., *Mutations in the area composita protein alphaT-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2013. **34**(3): p. 201-10.
37. Sonoda, K., et al., *Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion*. Europace, 2016.
38. McNally E, M.H., Dellefave-Castillo L., *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*. 2005 Apr 18 [Updated 2017 May 25].

39. Mayosi, B.M., et al., *Identification of Cadherin 2 (CDH2) Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Genet, 2017. **10**(2).
40. Turkowski, K.L., et al., *Whole exome sequencing with genomic triangulation implicates CDH2-encoded N-cadherin as a novel pathogenic substrate for arrhythmogenic cardiomyopathy*. Congenit Heart Dis, 2017. **12**(2): p. 226-235.
41. Corrado, D., et al., *Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6): p. 1512-20.
42. Lerch, H., et al., *Sympathetic innervation of the left ventricle is impaired in arrhythmogenic right ventricular disease*. Eur J Nucl Med, 1993. **20**(3): p. 207-12.
43. Ohno, S., *The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. J Arrhythm, 2016. **32**(5): p. 398-403.
44. Sen-Chowdhry, S., et al., *Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression*. Circulation, 2007. **115**(13): p. 1710-20.
45. Norman, M., et al., *Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy*. Circulation, 2005. **112**(5): p. 636-42.
46. Saffitz, J.E., *Arrhythmogenic cardiomyopathy and abnormalities of cell-to-cell coupling*. Heart Rhythm, 2009. **6**(8 Suppl): p. S62-5.
47. Haugaa, K.H., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis*. Europace, 2015.
48. Hulot, J.S., et al., *Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Circulation, 2004. **110**(14): p. 1879-84.
49. McKenna, W.J., et al., *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J, 1994. **71**(3): p. 215-8.
50. Trappe Hans-Joachim, S.H.-P., *EKG-Kurs für Isabel* Vol. 6. Auflage. 2013
51. Haugaa, K.H., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis*. Europace, 2016. **18**(7): p. 965-72.
52. Gallo, C., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ECG progression over time and correlation with long-term follow-up*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2016. **17**(6): p. 418-24.
53. Leren, I.S., et al., *Combination of ECG and Echocardiography for Identification of Arrhythmic Events in Early ARVC*. JACC Cardiovasc Imaging, 2017. **10**(5): p. 503-513.
54. Ludwig, P.S.G.B.P.H.T., *Pathologie und Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie-Kardiomyopathie*. Ärzteblatt, 1998. **Heft 27**.
55. Maximilian Reiser, F.-P.K., Jürgen Debus, *Duale Reihe Radiologie*. Vol. 4. Auflage. 2017: Georg Thieme Verlag KG.
56. Lambertz Heinz, L.H., *Transösophageale Echokardiographie: Lehratlas und Atlas zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation*. 2. Auflage ed. 2007: Georg Thieme Verlag. 159-160.
57. Qasem, M., et al., *A meta-analysis for echocardiographic assessment of right ventricular structure and function in ARVC*. Echo Res Pract, 2016.
58. P. Reimer, P.M.P., F.-A. Stichnoth, *Klinische MR-Bildgebung Eine praktische Anleitung*. 2000: Springer Verlag.
59. Bomma, C., et al., *Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. **15**(3): p. 300-6.
60. Bluemke, D.A., et al., *MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability*. Cardiology, 2003. **99**(3): p. 153-62.

61. Tandri, H., et al., *Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(1): p. 98-103.
62. Ahmed, J., et al., *Right ventricular morphology on catheter angiography: variations and its implications for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Heart Lung Circ, 2012. **21**(11): p. 700-5.
63. Migliore, F., et al., *Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013. **6**(1): p. 167-76.
64. Mussigbrodt, A., et al., *Myocardial voltage ratio in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2017. **28**(2): p. 219-224.
65. Avella, A., et al., *Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(11): p. 1127-34.
66. Priori, S.G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*. Eur Heart J, 2015. **36**(41): p. 2793-867.
67. Wichter, T., et al., *Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia*. Circulation, 1992. **86**(1): p. 29-37.
68. T. Deneke, M.B., G. Hindricks, P. Kirchhof, K.-H.Kuck, C. Stellbrink, L. Eckardt, *Kommentar zu den ESC-Leitlinien 2015 „Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes“*. Der Kardiologe, 2017(11): p. 27–43.
69. Zorzi, A., et al., *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Risk Stratification and Indications for Defibrillator Therapy*. Curr Cardiol Rep, 2016. **18**(6): p. 57.
70. H. Roskamm, H.R., *Herzkrankheiten Pathophysiologie Diagnostik Therapie*. Vol. 4. Auflage. 1996: Springer.
71. Biffi, M., et al., *Abnormal cardiac innervation in patients with idiopathic ventricular fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(1 Pt 2): p. 357-60.
72. Christian Mewis, R.R., Ioakim Spyridopoulos, *Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung*. Vol. 2. Auflage. 2006, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
73. Leinonen, J.T., et al., *The genetics underlying idiopathic ventricular fibrillation: A special role for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?* Int J Cardiol, 2018. **250**: p. 139-145.
74. Ding, D.B., et al., *A novel mutation of dipeptidyl aminopeptidase-like protein-6 in a family with suspicious idiopathic ventricular fibrillation*. QJM, 2018.
75. Priori, S.G., et al., *HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013*. Heart Rhythm, 2013. **10**(12): p. 1932-63.
76. Tapscott, E., *Nuclear medicine pioneer: Hal O. Anger. First scintillation camera is foundation for modern imaging systems*. J Nucl Med, 1998. **39**(3): p. 15N, 19N, 26N-27N.
77. H.Elser, *Leitfaden Nuklearmedizin, Praktische Anleitung und Prüfungswissen für Medizinisch-Technische Assistenten in der Radiologie (MTAR)*. 2003: Verlag Steinkopff Darmstadt.
78. Kuwert T., G.F., Haberkorn U., Krause T., *Nuklearmedizin*. 4. Auflage ed. 2008.
79. P. Ritt, J.H., T. Kuwert, *Technik und physikalische Aspekte der SPECT/CT*. Der Nuklearmediziner, 2011: p. 34(1):9-20.

80. Murayama, H. and T. Hasegawa, *Hal Oscar Anger, D.Sc. (hon.) (1920-2005): a pioneer in nuclear medicine instrumentation*. Radiol Phys Technol, 2014. **7**(1): p. 1-4.
81. Harald Schicha, O.S., *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. 7. Auflage ed. 2013: Schattauer Verlag.
82. Nakajima, K., et al., *Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variations*. J Nucl Cardiol, 2014. **21**(5): p. 970-8.
83. Nakajima, K., et al., *Cross calibration of (123)I-meta-iodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio with D-SPECT planogram and Anger camera*. Ann Nucl Med, 2017. **31**(8): p. 605-615.
84. Hutton, B.F., *The origins of SPECT and SPECT/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41 Suppl 1**: p. S3-16.
85. M. Dietlein, K.K., M. Schmidt, *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. Vol. 8. Auflage. 2017: Schattauer Verlag.
86. H. Alkadhi, S.L., P. Stolzmann, H. Scheffel, *Wie funktioniert CT?* 2011: Springer Verlag.
87. Schulz, V., et al., *Effect of CT-based attenuation correction on uptake ratios in skeletal SPECT*. Nuklearmedizin, 2007. **46**(1): p. 36-42.
88. Paul, M., et al., *Cardiac sympathetic dysfunction in genotyped patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias*. J Nucl Med, 2011. **52**(10): p. 1559-65.
89. Wichter, T., et al., *Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 667-83.
90. Ji, S.Y. and M.I. Travin, *Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation*. J Nucl Cardiol, 2010. **17**(4): p. 655-66.
91. Berlinda J. van der Veen, M., Imad Al Younis, MD, Albert de Roos, MDm PhD, and Marcel P.M. Stokkel, MD, PhD, *Assessment of global cardiac I-123 MIBG uptake and washout using volumetric quantification of SPECT acquisitions*. Journal of Nuclear Cardiology, 2012.
92. Wolinsky, D., et al., *The Role of I-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging in Management of Patients With Heart Failure*. Am J Cardiol, 2015. **116 Suppl 1**: p. S1-9.
93. Bombardieri, E., et al., *131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(12): p. 2436-46.
94. R. Brüning, A.K., T. Flohr, *Mehrschicht-CT Ein Leitfaden*. 2008, Springer Verlag.
95. Nakajo, M., et al., *Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart*. J Nucl Med, 1986. **27**(1): p. 84-9.
96. Agostini, D., et al., *Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a 123I-MIBG scintigraphic study*. J Nucl Med, 2000. **41**(5): p. 845-51.
97. Yamada, T., et al., *Comparison of the prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure: a prospective study*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(2): p. 231-8.
98. Gerson, M.C., et al., *Carvedilol improves left ventricular function in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and a wide range of sympathetic nervous system function as measured by iodine 123 metaiodobenzylguanidine*. J Nucl Cardiol, 2002. **9**(6): p. 608-15.
99. Nakajima, K. and T. Nakata, *Cardiac 123I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan*. J Nucl Med, 2015. **56 Suppl 4**: p. 11S-19S.
100. Verschure, D.O., et al., *A European myocardial 123I-mIBG cross-calibration phantom study*. J Nucl Cardiol, 2017.
101. Flotats, A. and I. Carrio, *Cardiac neurotransmission SPECT imaging*. J Nucl Cardiol, 2004. **11**(5): p. 587-602.

102. Cuocolo, A. and R. Taillefer, *Serial cardiac SPECT studies: Technical issues and clinical implications*. J Nucl Cardiol, 2016. **23**(6): p. 1454-1456.
103. Chen, J., et al., *Quantitative I-123 mIBG SPECT in differentiating abnormal and normal mIBG myocardial uptake*. J Nucl Cardiol, 2012. **19**(1): p. 92-9.
104. Burow, R.D., et al., *Analysis of left ventricular function from multiple gated acquisition cardiac blood pool imaging. Comparison to contrast angiography*. Circulation, 1977. **56**(6): p. 1024-8.
105. Federman, J., et al., *Multiple-gated acquisition cardiac blood-pool isotope imaging. Evaluation of left ventricular function correlated with contrast angiography*. Mayo Clin Proc, 1978. **53**(10): p. 625-33.
106. Ishibashi, M., et al., *Assessment of cardiac function using radionuclide techniques--theory, technical considerations and clinical application*. Kurume Med J, 1991. **38**(2): p. 93-107.
107. Underwood, S.R., et al., *Left ventricular volume and ejection fraction determined by gated blood pool emission tomography*. Br Heart J, 1985. **53**(2): p. 216-22.
108. Tausig, A., et al., *Is a low-dose Tc-99m-MIBI protocol suitable for first-pass RNV?* Nucl Med Commun, 2000. **21**(10): p. 965-70.
109. Folland, E.D. and G.W. Hamilton, *Radionuclide angiocardiology: a comparison of first transit and gated blood pool methods*. Herz, 1980. **5**(3): p. 121-32.
110. Vainio, P., et al., *Analysis of left ventricular function from gated first-pass and multiple gated equilibrium acquisitions*. Int J Card Imaging, 1992. **8**(4): p. 243-7.
111. Godkar, D., et al., *Comparison and co-relation of invasive and noninvasive methods of ejection fraction measurement*. J Natl Med Assoc, 2007. **99**(11): p. 1227-8, 1231-4.
112. Flotats, A., et al., *Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(9): p. 1802-12.
113. Tamaki, S., et al., *Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(5): p. 426-35.
114. Barth, J.A., *Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, in Endokrinologie Informationen*. 2003, Georg Thieme Verlag KG. p. 45.
115. Cedars-Sinai. *Quantitative Blood Pool SPECT (QBS)*. 2018 [cited 2018 30.01.2018]; Available from: <https://www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Medicine-Department/Artificial-Intelligence-in-Medicine-AIM/Projects/Quantitative-Blood-Pool-SPECT-QBS.aspx>.
116. De Bondt, P., et al., *Comparison among tomographic radionuclide ventriculography algorithms for computing left and right ventricular normal limits*. J Nucl Cardiol, 2006. **13**(5): p. 675-84.
117. Marschall, D.r.n.C. *Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)*. 2018 24.01.2018 [cited 2018 31.01.2018]; Available from: <http://medizinische-genetik.de/index.php?id=arvd>.
118. Shrout, P.E. and J.L. Fleiss, *Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability*. Psychol Bull, 1979. **86**(2): p. 420-8.
119. Jacquet, C., et al., *[Arrhythmia and muscular exercise intolerance revealing lamin genetic defect in a young adult]*. Rev Med Interne, 2014. **35**(9): p. 617-20.
120. Chen, L.T. and C.Y. Jiang, *Bioinformatics analysis of sex differences in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Mol Med Rep, 2019. **19**(3): p. 2238-2244.
121. *Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the*

- Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States*. Circulation, 1997. **95**(1): p. 265-72.
122. Visser, M., et al., *Idiopathic Ventricular Fibrillation: The Struggle for Definition, Diagnosis, and Follow-Up*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016. **9**(5).
 123. Veltman, C.E., et al., *Reproducibility of planar (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy in patients with heart failure*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(10): p. 1599-608.
 124. Jacobson, A.F., et al., *Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(20): p. 2212-21.
 125. Pina, I.L., et al., *Persistence of 123I-MIBG Prognostic Capability in Relation to Medical Therapy in Heart Failure (from the ADMIRE-HF Trial)*. Am J Cardiol, 2017. **119**(3): p. 434-439.
 126. Druschky, A., et al., *Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT*. J Neurol Sci, 2000. **175**(1): p. 3-12.
 127. Franciosi, S., et al., *The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death*. Auton Neurosci, 2017. **205**: p. 1-11.
 128. Nakagawa, K., et al., *Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization*. Heart Rhythm, 2014. **11**(2): p. 314-7.
 129. Jacobson, A.F., et al., *123I-MIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials*. J Nucl Cardiol, 2009. **16**(1): p. 113-21.
 130. Schafers, M., et al., *Cardiac 123I-MIBG uptake in idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation*. J Nucl Med, 1999. **40**(1): p. 1-5.
 131. Jacobson, A.F., et al., *Impact of concomitant medication use on myocardial 123I-MIBG imaging results in patients with heart failure*. Nucl Med Commun, 2017. **38**(2): p. 141-148.
 132. Paul, M., et al., *Impact of sympathetic innervation on recurrent life-threatening arrhythmias in the follow-up of patients with idiopathic ventricular fibrillation*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(8): p. 866-70.
 133. Blom, L.J., et al., *Life-long tailoring of diagnosis and management of patients with idiopathic ventricular fibrillation-future perspectives in research*. Neth Heart J, 2018.
 134. Ackerman, M.J., et al., *HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)*. Europace, 2011. **13**(8): p. 1077-109.
 135. Mellor, G. and E.R. Behr, *Genetic testing in idiopathic ventricular fibrillation: Searching for a needle in a haystack?* Heart Rhythm, 2017. **14**(7): p. 1041-1042.
 136. Dimitriu-Leen, A.C., A.J. Scholte, and A.F. Jacobson, *123I-MIBG SPECT for Evaluation of Patients with Heart Failure*. J Nucl Med, 2015. **56 Suppl 4**: p. 25S-30S.
 137. Gill, J.S., et al., *Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy*. Am Heart J, 1993. **126**(2): p. 390-8.
 138. Verberne, H.J., et al., *Impact of mediastinal, liver and lung (123)I-metaiodobenzylguanidine ((123)I-MIBG) washout on calculated (123)I-MIBG myocardial washout*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(8): p. 1322-8.
 139. Ben Bouallegue, F., et al., *Feasibility of biventricular volume and function assessment using first-pass gated (15)O-water PET*. EJNMMI Res, 2018. **8**(1): p. 92.

140. Waldmann, V., et al., *Characteristics and clinical assessment of unexplained sudden cardiac arrest in the real-world setting: focus on idiopathic ventricular fibrillation*. Eur Heart J, 2018. **39**(21): p. 1981-1987.
141. Masood, Y., et al., *Clinical validation of SPECT attenuation correction using x-ray computed tomography-derived attenuation maps: multicenter clinical trial with angiographic correlation*. J Nucl Cardiol, 2005. **12**(6): p. 676-86.
142. Dondi, M., et al., *Myocardial SPECT: what do we gain from attenuation correction (and when)?* Q J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **48**(3): p. 181-7.
143. Sharma, P., et al., *Comparative accuracy of CT attenuation-corrected and non-attenuation-corrected SPECT myocardial perfusion imaging*. Clin Nucl Med, 2012. **37**(4): p. 332-8.
144. Astrom Aneq, M., et al., *Right ventricular systolic function and mechanical dispersion identify patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Clin Physiol Funct Imaging, 2017.
145. Chungsomprasong, P., et al., *Left Ventricular Function in Children and Adolescents With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2017. **119**(5): p. 778-784.
146. Horimoto, M., et al., *Evolution of left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Cardiology, 2000. **93**(3): p. 197-200.
147. Visser, M., et al., *Long-Term Outcome of Patients Initially Diagnosed With Idiopathic Ventricular Fibrillation: A Descriptive Study*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016. **9**(10).
148. Markiewicz, W., U. Sechtem, and C.B. Higgins, *Evaluation of the right ventricle by magnetic resonance imaging*. Am Heart J, 1987. **113**(1): p. 8-15.
149. Maddahi, J., et al., *A new technique for assessing right ventricular ejection fraction using rapid multiple-gated equilibrium cardiac blood pool scintigraphy. Description, validation and findings in chronic coronary artery disease*. Circulation, 1979. **60**(3): p. 581-9.
150. Dercle, L., et al., *Gated blood pool SPECT: The estimation of right ventricular volume and function is algorithm dependent in a clinical setting*. J Nucl Cardiol, 2015. **22**(3): p. 483-92.
151. Iakovou, I., et al., *[Right and left ventricular ejection fraction evaluation in patients with chronic pulmonary disease. Comparison of nuclear medicine methods]*. Hell J Nucl Med, 2005. **8**(3): p. 191-9.
152. van der Maas, N., et al., *Right ventricular ejection fraction measured by multigated planar equilibrium radionuclide ventriculography is an independent prognostic factor in patients with ischemic heart disease*. J Nucl Cardiol, 2012. **19**(6): p. 1162-9.
153. Xie, B.Q., et al., *Evaluation of left and right ventricular ejection fraction and volumes from gated blood-pool SPECT in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with cardiac MRI*. J Nucl Med, 2012. **53**(4): p. 584-91.
154. De Bondt, P., et al., *Accuracy of 4 different algorithms for the analysis of tomographic radionuclide ventriculography using a physical, dynamic 4-chamber cardiac phantom*. J Nucl Med, 2005. **46**(1): p. 165-71.
155. Nichols, K., et al., *Model dependence of gated blood pool SPECT ventricular function measurements*. J Nucl Cardiol, 2004. **11**(3): p. 282-92.
156. Parker MW, S.N., Ahlberg AW, Jacobson AF, Heller GV, Lundbye JB., *Relationship between quantitative cardiac neuronal imaging with ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine and hospitalization in patients with heart failure*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014: p. 41(9):1666-72.
157. World Medical, A., *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. JAMA, 2013. **310**(20): p. 2191-4.

10 Danksagung

Besonderen Dank möchte ich Herrn PD Dr. med. Sebastian Lehner für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung aussprechen. Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich für die aufrichtige Unterstützung in beruflicher und persönlicher Hinsicht.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Andrei Todica und Matthias Zacherl für die Betreuung und die geduldige Begleitung der Dissertation bedanken. Ein zusätzlicher Dank geht auch an die interdisziplinäre Unterstützung und Betreuung aus der kardiologischen Klinik durch Herrn Dr. med. Johannes Siebermair und Univ.-Prof. Dr. med. Reza Wakili.

Des Weiteren bin ich auch den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität sowie den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Kardiologie der LMU für Ihre Unterstützung dankbar.

Herzlich bedanken möchte ich an dieser Stelle auch bei meiner Familie und meinem Freund, die mich bei der Verwirklichung meines Studiums und des Promotionsvorhabens jederzeit unterstützt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Corona Metz, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„123I-MIBG SPECT/CT und Radionuklidventrikulographie bei Patienten mit ARVC/D – Weiterführende Evaluation der Methodik unter besonderer Berücksichtigung der Risikostratifizierung“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Würzburg, 15.02.2020

Corona Metz